

REPÚBLICA DE CUBA

CENTRO DE NEUROCIENCIAS DE CUBA

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS "CARLOS JUAN FINLAY"

ASOCIACIÓN FAMILIAR DE MARCADORES PSICOFISIOLÓGICOS EN LA
ESQUIZOFRENIA PARANOIDE

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas

Autor: Dr. Seidel Guerra López

Tutor: Dr. C. Biológicas. María Antonieta Bobes León

Asesor: Dr. Cs. Mitchell Valdés Sosa

Ciudad de La Habana

2011

SÍNTESIS

La esquizofrenia es considerada un trastorno mental con una arquitectura clínica y genética compleja, que interactúa con factores ambientales. Los marcadores cognitivos de la esquizofrenia pudieran reflejar procesos primarios y formar parte de su base fisiopatológica, por lo que podrían ser endofenotipos útiles para reducir esta complejidad y ayudar a esclarecer su fisiopatología. Los potenciales relacionados a eventos permiten estudiar los trastornos neurocognitivos en la esquizofrenia y se utilizan en la búsqueda de endofenotipos. El objetivo de este trabajo es evaluar marcadores cognitivos como endofenotipos mediante un estudio de asociación familiar, donde se analizaron los potenciales relacionados a eventos N200, P300, N400, y las redes neurales de la atención en probandos y familiares pertenecientes a 60 familias con esquizofrenia múltiplex. Se implementó una metodología para explorar las redes atencionales en humanos y otra para la obtención de los potenciales evocados N200/P300. Se demostraron alteraciones en la latencia, amplitud y distribución topográfica de los potenciales obtenidos, y en el funcionamiento ejecutivo de los pacientes con esquizofrenia y sus familiares con respecto al grupo control, que por su elevada asociación familiar se proponen como endofenotipos en la esquizofrenia. Los pacientes con esquizofrenia paranoide y sus familiares presentan un déficit atencional específico, que sugiere la existencia de un marcador endofenotípico. En este trabajo se confirma la asociación familiar de algunos marcadores y se proponen nuevos candidatos no descritos con anterioridad, aportando un conocimiento teórico valioso para abordar las bases genéticas de la esquizofrenia.

GLOSARIO

Glosario de términos y abreviaturas utilizados en esta tesis.

ANT	Attention Network Task (inglés). Tarea para explorar las Redes Neurales de la Atención.
ANOVA	Análisis de varianza (inglés). Prueba estadística.
ANOVA _{rm}	Análisis de varianza para medidas repetidas. Prueba estadística.
Ag/AgCl	Símbolo químico de plata clorada.
CNC	Centro de Neurociencias de Cuba. Ciudad de La Habana.
CIGB	Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Ciudad de La Habana.
CPT	Continuous Performance Test (inglés). Prueba neuropsicológica de Rendimiento Continuo.
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud. 1993.
COMT	Catecolamina O-Metil-transferasa. Gen localizado en el cromosoma 22q11.
CATEGO 5	Programa computarizado del sistema SCAN.
cm	Centímetro: Centésima parte de un metro (símbolo).
DAT	Transportador de la dopamina. Gen localizado en el cromosoma 5p15.3.
DSM-IV	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Asociación Americana de Psiquiatría.
DRD4	Receptor D4 de la dopamina. Localizado en el cromosoma 11p15.
DE	Desviación estándar.
ES	Error estándar.
dB	Decibeles. # de decibeles = $10 \log_{10} (I_1 / I_0)^2$. Unidad de medida de intensidad del sonido.
dB SPL	Decibels, Sound Pressure Level (inglés). Unidad de medida de intensidad del sonido.
EEG	Electroencefalograma. Registro gráfico de la actividad eléctrica cerebral.
EOG	Electro-oculograma. Estudio eléctrico de los movimientos de los globos oculares.
EM	Esquizofrenia Múltiplex. Familias con más de un miembro afectado de esquizofrenia.

FIGS	Family Interviews for Genetic Studies (inglés). Entrevista familiar para estudios genéticos en psiquiatría.
Hz	Hercio. Unidad de frecuencia del Sistema Internacional, que equivale a la frecuencia de un fenómeno cuyo período es un segundo.
IBM	International Business Machines Corporation (inglés).
IQ	Coeficiente de inteligencia (abreviatura en inglés).
kΩ	Kilo-ohm. Unidad de medida para resistencia eléctrica del Sistema Internacional.
LPC	Late Positive Component (inglés). Componente positivo tardío.
MINI MENTAL	Prueba neuropsicológica. Mini examen del estado mental.
MMN	Mismatch Negativity (inglés). Negatividad de emparejamiento.
MAOA	Mono-amino-oxidasa A. Gen localizado en el cromosoma Xp11.
ms	Milisegundos. Unidad de tiempo en el Sistema Internacional. Milésima parte de un segundo.
μV	Microvoltio. Medida de tensión eléctrica que equivale a una millonésima (10^{-6}) de voltio.
N400	Componente negativo que aparece alrededor de los 400 ms de presentado un estímulo semánticamente incongruente con el contexto precedente.
NIMH	National Institute of Mental Health (inglés). Instituto nacional de salud mental. Estados Unidos.
N100	Componente negativo de los PREs que ocurre a los 100 ms de aplicado el estímulo.
N200	Componente negativo de los PREs que ocurre alrededor de los 200 ms de aplicado el estímulo.
N2a	Primer componente negativo obtenido en el potencial diferencia del PREs N200.
N2b	Segundo componente negativo obtenido en el potencial diferencia del PREs N200.
N170	Componente negativo de los PREs relacionado con el procesamiento de caras. Ocurre alrededor de los 170 ms de aplicado el estímulo.
P50	Componente positivo que ocurre alrededor de los 50 ms en respuesta a un estímulo auditivo que se repite.
PANSS	Escala de Síntomas Positivos y Negativos para la esquizofrenia.

P200	Componente positivo de los PREs que ocurre alrededor de los 200 ms de aplicado el estímulo.
P300	Es la mayor onda positiva que se produce en regiones parietales y línea media, alrededor de los 300 ms después de aplicado un estímulo infrecuente.
P3a	Componente positivo provocado por un estímulo novedoso infrecuente en regiones anteriores alrededor de los 300 ms en tareas auditivas.
P3b	Componente positivo generado por un estímulo diana infrecuente.
PREs	Potenciales Evocados Relacionados a Eventos.
Probando	El miembro de la familia que es el primero en atraer hacia ella la atención del investigador.
PSE-10	Examen del estado actual del paciente. Entrevista del sistema SCAN.
ROIs	Regiones de Interés (inglés).
RMNf	Resonancia Magnética Nuclear funcional.
SNC	Sistema Nervioso Central.
SCAN	Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (inglés). Cuestionario para la evaluación clínica en neuropsiquiatría.
SIAPA	Escala de Evaluación de Anomalías Perceptuales.
TR	Tiempo de Reacción. Medida conductual.
VNPI	Onda de variación negativa post-imperativa. Potencial evocado.
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Test (inglés). Prueba Wechsler para evaluar inteligencia en adultos.
WCST del	Wiscosin Card Sorting Test (inglés). Prueba neuropsicológica de clasificación de tarjetas del Wisconsin.

ÍNDICE

CONTENIDOS	Pág.
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I. ENDOFENOTIPOS PSICOFISIOLÓGICOS EN LA ESQUIZOFRENIA:	10
CONSIDERACIONES TEÓRICAS	
• La esquizofrenia: aspectos generales	10
• Genética y esquizofrenia	11
• Endofenotipos en la esquizofrenia	12
○ Criterios para evaluar los endofenotipos	12
• Potenciales relacionados a eventos y marcadores genéticos en la esquizofrenia	14
• Potenciales relacionados a eventos N200 y P300 en los trastornos del espectro esquizofrénico	16
• Potencial evocado N400 en la esquizofrenia	20
• Redes neurales de la atención	24
• Trastornos atencionales en la esquizofrenia	25
• Endofenotipos neuro-atencionales en la esquizofrenia	27
• Redes neurales de la atención en la esquizofrenia	27

	30
CAPÍTULO II. MATERIAL Y MÉTODOS	
• Procedimientos y etapas de la investigación	30
• Paradigmas de estimulación	32
○ I. Tarea <u>Oddball</u> auditiva para la obtención de los PREs N200 y P300	32
○ II. Tarea semántica gráfica para la obtención del PREs N400	36
○ III. Tarea ANT para explorar redes neurales de la atención en la esquizofrenia	40
• Conclusiones del capítulo	43
CAPÍTULO III. POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS DE MEDIANA Y LARGA LATENCIA EN LA ESQUIZOFRENIA PARANOIDE	44
• Características clínicas y demográficas de la muestra	44
• Descripción general de los resultados	45
• Análisis de amplitud de los componentes N100 y P200 para ambos estímulos	46
• Análisis global de la amplitud de los componentes N200 y P300 entre los tres grupos	48
• Análisis de la distribución topográfica de los componentes N200 y P300	49
• Análisis de la amplitud de los sub-componentes N2a y N2b del PREs N200	50
• Análisis de latencia de los componentes N100 y P200 para ambas condiciones de estimulación en los tres grupos	51

• Análisis global de la latencia de los componentes N200 y P300 entre los tres grupos	51
• Discusión	52
• Conclusiones del capítulo	57
CAPÍTULO IV. POTENCIAL EVOCADO N400 EN LA ESQUIZOFRENIA PARANOIDE	58
• Resultados	58
• Análisis conductual del desempeño de los participantes en la realización de la tarea N400	59
• Análisis global de los PREs N400	61
• Discusión	67
• Conclusiones del capítulo	75
CAPÍTULO V. REDES NEURALES DE LA ATENCIÓN EN LA ESQUIZOFRENIA PARANOIDE	76
• Resultados	76
• Análisis de la eficiencia e independencia de la redes neuro-atencionales	80
• Discusión	82
• ¿Tienen los esquizofrénicos y sus familiares un déficit cognitivo global o un déficit específico de alguna de las redes atencionales?	86
• Conclusiones del capítulo	87
CONCLUSIONES	88

RECOMENDACIONES	89
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	90
ANEXOS	

INTRODUCCIÓN

Antecedentes

La esquizofrenia es un trastorno mental que afecta al 1% de la población. El término esquizofrenia describe un conjunto de manifestaciones psicopatológicas heterogéneas que se presentan en un determinado curso temporal ¹.

Este trastorno afecta el uso coherente del lenguaje, la percepción y los recursos atencionales, entre otras funciones neurocognitivas. No existe un único síntoma o signo que defina la esquizofrenia, debido a que los pacientes con esquizofrenia presentan alteraciones en diferentes áreas de la actividad mental ².

Según el Manual de Diagnóstico y Estadísticas de las Enfermedades Mentales (DSM-IV) las características de este trastorno son una mezcla de signos y síntomas particulares. Los síntomas se clasifican en dos grandes categorías: los síntomas positivos, que parecen reflejar un exceso o distorsión de las funciones normales y los síntomas negativos que parecen reflejar una disminución o pérdida de las mismas ¹.

Existe consenso de que el trastorno es heterogéneo desde el punto de vista clínico y etiológico ^{3,4}. Los estudios de agregación familiar, de gemelos y de adopción evidencian la existencia de un componente heredable en la etiología de la esquizofrenia ^{5,6}.

La esquizofrenia es considerada un trastorno de etiología multifactorial con una arquitectura genética compleja, que interactúa con factores ambientales. Existen evidencias contradictorias en relación con la observación de ligamiento en estudios con familias que no esclarecen si esta observación se debe a un hallazgo fortuito o si es el resultado de la heterogeneidad genética. Las búsquedas sistemáticas del genoma de pacientes con esquizofrenia sugieren que locis de los cromosomas 5q, 6p, 8p, 13p y 22q podrían contener

genes de predisposición a la esquizofrenia, pero la naturaleza y extensión de la contribución genética a la esquizofrenia aún no es clara, debido, entre otros factores a la heterogeneidad clínica y a la incertidumbre en el diagnóstico ⁷⁻⁹.

Existe una hipótesis general que plantea que los síntomas de la esquizofrenia son propiedades que emergen de las anormalidades subyacentes en el procesamiento de información cerebral y que son el resultado de componentes hereditarios disociados ¹⁰.

El modelo poligénico de esquizofrenia, formulado por Gottesman (2003), supone que diferentes factores genéticos cuantitativos fundamentan los diferentes subtipos clínicos o dimensiones de la esquizofrenia y que la genética de los diferentes subtipos puede ser más simple que el complejo fenotipo clínico del trastorno ¹¹. Se ha defendido la evidencia de que la heterogeneidad familiar en la esquizofrenia es de significación potencial en la búsqueda de la susceptibilidad de los sitios involucrados, porque permite hacer una división de la muestra antes del análisis de ligamiento en diferentes subgrupos etiológicos y así aumentar el poder de la búsqueda ¹².

La reducción de la complejidad genética en la esquizofrenia es también la razón perseguida con el estudio de fenotipos intermediarios o endofenotipos. Para ello se requiere la identificación de anormalidades biológicas cuantificables y perdurables en los pacientes con esquizofrenia, que puedan esclarecer sus bases fisiopatológicas ¹³.

Un próximo paso, es demostrar que tales elementos biológicos de susceptibilidad hereditaria segregan con un incremento en el riesgo genético de padecer el trastorno, pero no con el trastorno. La presencia de estos marcadores en familiares sanos pertenecientes a familias afectadas con esquizofrenia sugiere que ellos pueden constituir endofenotipos ¹³. La premisa es que este trastorno mental resulta de una combinación genes-ambiente y que posiblemente existan algunas características pre-mórbidas en la familia que sean el resultado de la carga genética y no ambiental.

Existen varias estrategias para facilitar la búsqueda de posibles endofenotipos en la esquizofrenia, entre ellas la más tradicional es utilizar familias con varios miembros afectados por el trastorno (familias con esquizofrenia múltiplex) ⁷.

Un endofenotipo es una expresión observable o medible de vulnerabilidad para la enfermedad que se transmite hereditariamente. A continuación se describen los criterios que según Gottesman (2003) debe reunir un marcador biológico para ser considerado un endofenotipo ¹¹:

1. Estar asociado con la enfermedad en la población.
2. Debe ser heredable.
3. Ser primariamente independiente del estado del sujeto, o sea es un marcador de rasgo, no de estado.
4. Aparecer junto con la enfermedad en las familias afectadas.
5. El endofenotipo encontrado en miembros afectados por la enfermedad, debe aparecer también en los miembros sanos de la familia en una proporción mayor que en la población general.

El endofenotipo aparece así, como una variable intermedia entre la acción del gen y la expresión del fenotipo clínico observable. La idea es que cada uno de los fenotipos clínicos actuales puede ser “descompuesto” en varios endofenotipos, de esta manera, hipotéticamente, se puede establecer la identificación de los genes responsables de provocar la vulnerabilidad para la aparición de determinadas enfermedades ^{6,14,15}.

En los estudios sobre esquizofrenia se han propuesto diferentes candidatos endofenotípicos (bioquímicos, neurofisiológicos, neuroanatómicos y neurocognitivos) que están determinados por factores genéticos, epigenéticos y ambientales y que en conjunto, descomponen la fisiopatología de la enfermedad ^{11,14,16,17}. Existen evidencias sobre la aparición temprana de alteraciones

neurocognitivas en la esquizofrenia y se ha planteado que estas manifestaciones preceden a los síntomas característicos del trastorno ¹⁷⁻²¹.

Un ejemplo de marcador biológico descrito en estudios de familias que muestra alta heredabilidad son los Potenciales Relacionados a Eventos (PREs). Estos constituyen cambios de voltaje que se registran sobre el cuero cabelludo en respuesta a la presentación de un estímulo o a la ejecución de una tarea mental ²².

Los PREs tienden a tener características estables, aunque pueden variar con los cambios ambientales y estar influenciados por factores genéticos y no genéticos. La heredabilidad de algunas características de los PREs como la latencia y la amplitud de las ondas P50 y P300 están en un rango entre 0,5 - 0,8; por consiguiente y porque muchos PREs han mostrado anormalidades en los pacientes con esquizofrenia, se sugiere que se utilicen como marcadores para las esquizofrenias ²³.

Los mecanismos que explican la asociación existente entre las alteraciones de los PREs y la esquizofrenia no están esclarecidos, se plantea que los genes responsables de las alteraciones encontradas en los PREs se encuentran próximos a los involucrados en el genotipo esquizofrénico y pudieran segregar conjuntamente ²⁴. De acuerdo con el modelo propuesto por Matthyse y col. (1986) los mismos genes pudieran ser responsables de ambos fenómenos, transmitiéndose ligados, como una especie de "marcador latente" con múltiples efectos sobre diferentes sitios cerebrales y son capaces de producir variadas manifestaciones que dependen del área involucrada ²⁵.

Los PREs constituyen una herramienta prometedora en la búsqueda de endofenotipos ²⁶⁻²⁹. La alteración en la supresión de la onda P50 está propuesta como un marcador de riesgo neurobiológico en la esquizofrenia ³⁰, la evidencia fundamental muestra una unión del déficit en la supresión del potencial P50 al cromosoma 15q13-14 del receptor α -7 nicotínico, que codifica la síntesis de la acetilcolina ³¹. Las anormalidades en los movimientos oculares de persecución lenta,

también se han documentado como un posible endofenotipo y están asociadas al cromosoma 6p21-23³².

En los pacientes con esquizofrenia se ha descrito una reducción de amplitud de los PREs auditivos N100, P200 y N200, que implica un déficit en el procesamiento de información en este trastorno. Algunos informes sugieren que el PREs N200 puede constituir un marcador de rasgo para la psicosis, sin embargo, no existen estudios con diseño adecuado que permitan evaluarlo como posible marcador endofenotípico en la esquizofrenia³³⁻³⁵.

El hallazgo más documentado sobre los PREs en pacientes con esquizofrenia y sus familiares son las alteraciones de la onda P300. Klein y col. (2000) sugieren que la reducción de amplitud y las alteraciones topográficas en las regiones temporales del potencial P3b pudieran constituir un marcador de rasgo en la esquizofrenia^{7, 36}.

Por más de una década se ha informado sobre alteraciones del potencial evocado N400 en pacientes con esquizofrenia³⁷⁻⁴⁴. Las alteraciones semánticas constituyen características importantes en la esquizofrenia y muchos estudios han utilizado la N400 para explorarlas³⁸⁻⁴⁴, sin embargo, no existen investigaciones que utilicen tareas N400 de emparejamiento semántico gráfico en el estudio de familias con esquizofrenia múltiplex.

En un estudio familiar realizado en La Habana para evaluar un conjunto de marcadores cognitivos como endofenotipos, utilizando escalas psicopatológicas, pruebas neuropsicológicas y psicofisiológicas, se demostró que los síntomas negativos, las alteraciones perceptuales, el reconocimiento emocional, la prueba de Wisconsin y los PREs P300, N170 y N400 presentan asociación familiar con el fenotipo esquizofrénico⁴⁵.

El déficit atencional se ha colocado como el eje central de las alteraciones cognitivas observadas en la esquizofrenia^{46,47}, no obstante, existen contradicciones sobre cuál o cuáles de los componentes

atencionales están más afectados en la esquizofrenia (la alerta, la orientación o el control ejecutivo)

47.

Fan y col. (2002) desarrollaron una prueba para la exploración de las redes neurales de la atención Attention Network Task, (ANT), que permite evaluar la eficiencia de cada una por separado, estudiar la interrelación entre ellas y describir sus variaciones genéticas ^{48,49}. Siempre ha faltado un fenotipo apropiado para describir la cognición, posiblemente por incluir muchos conceptos cognitivos diferentes en una misma palabra (Ej. atención). Por ello el ANT ha abierto un nuevo horizonte en la exploración de las bases genéticas de la atención ¹⁹.

Gooding (2006), evaluó el desempeño atencional en pacientes con esquizofrenia mediante el ANT y observó alteraciones sólo en su control ejecutivo, así corroboró la tesis de un déficit atencional selectivo en el trastorno ⁵⁰. No existen informes en la literatura sobre estudios de asociación familiar de las redes neurales de la atención en la esquizofrenia.

Estudios realizados con PREs y neuroimágenes funcionales argumentan un daño incipiente en estructuras cerebrales del hemisferio izquierdo de pacientes con esquizofrenia ^{51,52}. Estas alteraciones no están demostradas en estudios con familiares de primer grado.

El análisis de toda esta información permite formular el siguiente problema científico:

Problema: ¿Existe asociación familiar de las alteraciones en las funciones neurocognitivas emanadas de los PREs N200, P300 y N400, y de las redes neurales de la alerta, la orientación y el control ejecutivo con el fenotipo esquizofrénico?

Objeto: Endofenotipos psicofisiológicos en la esquizofrenia paranoide.

Objetivo general: Identificar marcadores psicofisiológicos como probables endofenotipos en la esquizofrenia paranoide.

Objetivos específicos:

- Evaluar la asociación familiar de las alteraciones en la latencia, la amplitud y la distribución topográfica del PREs N200 con el fenotipo esquizofrénico.
- Determinar el grado de asociación familiar entre las alteraciones de la latencia, la amplitud y la distribución topográfica del potencial evocado P300 y el fenotipo esquizofrénico.
- Evaluar la asociación familiar de las alteraciones en la latencia, la amplitud y la distribución topográfica del PREs N400 con el fenotipo esquizofrénico.
- Determinar si las redes neuro-atencionales de la alerta, la orientación y el control ejecutivo están asociadas familiarmente con el fenotipo esquizofrénico.

Hipótesis: Existe asociación familiar de las alteraciones en las funciones neurocognitivas relacionadas con los PREs N200, P300 y N400, y de las redes neurales de la alerta, la orientación y el control ejecutivo con el fenotipo esquizofrénico.

Novedad: Se proponen nuevos endofenotipos neurocognitivos para facilitar el estudio de las bases genéticas de la esquizofrenia.

Diseño metodológico de la investigación: Se realizó un estudio de asociación familiar.

Obtención de los datos: Un grupo de especialistas entrenados en Psiquiatría, Neuropsicología y Neurogenética poblacional evaluaron con instrumentos estandarizados las familias a incluir. Posteriormente se obtuvieron los estudios psicofisiológicos en los laboratorios del Centro de Neurociencias de Cuba (CNC).

Plan de análisis estadístico: El análisis estadístico se realizó con el sistema STATISTICA 7 y estuvo encaminado a demostrar similitudes entre el grupo de los probandos y el de los familiares, así como sus diferencias con el grupo control. Los datos contienen variables cualitativas y cuantitativas

que se analizaron con estadística descriptiva, pruebas paramétricas, no paramétricas y análisis de correlación. Finalmente se evaluó el cumplimiento del criterio de asociación familiar descrito para los endofenotipos ²⁵.

Aportes del estudio

Teóricos: Se proponen nuevos endofenotipos neurocognitivos para la esquizofrenia que facilitarán el estudio de sus bases genéticas y se confirman otros endofenotipos propuestos con anterioridad. Además, esta investigación esclarece mecanismos básicos en las alteraciones perceptuales y contribuye a la comprensión de las bases fisiopatológicas responsables de las alteraciones neurocognitivas presentes en este trastorno.

Prácticos: Se implementó una metodología para la exploración de las redes atencionales en humanos y otra para la obtención de los PREs N200 y P300 por estimulación auditiva.

Límites del alcance de la investigación: Se evaluaron posibles endofenotipos psicofisiológicos (alteraciones de los PREs N200, P300 y N400 y de las redes neurales de la atención) en probandos y familiares provenientes de 60 familias con esquizofrenia múltiple, reclutadas desde los centros de salud mental en ciudad de La Habana, en el período comprendido entre enero del año 2007 y diciembre del año 2009. Por cada probando con esquizofrenia paranoide se incluían tres familiares sanos de primer grado (padres y un hermano). Los sujetos del grupo control proceden del CNC y del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB).

Carencia que se quiere llenar con la investigación: Estudios moleculares han identificado diferentes zonas del genoma que podrían contribuir a la vulnerabilidad para la esquizofrenia, pero no podría decirse que determinadas mutaciones explican totalmente las causas de este trastorno complejo desde el punto de vista clínico y genético, de ahí, la necesidad de utilizar endofenotipos que favorezcan la comprensión de la etiología de la enfermedad. En este sentido, existen evidencias

sobre la aparición temprana de alteraciones cognitivas en la esquizofrenia ⁴⁹ y en estudios psicofisiológicos se han descrito alteraciones en el componente P50 del potencial evocado auditivo, en los movimientos oculares de persecución lenta y en el PREs P300, que constituyen candidatos a endofenotipos para la identificación de genes de riesgo para la enfermedad ^{47,50}.

Este estudio realiza una contribución al conocimiento de la asociación familiar que existe entre las alteraciones de los PREs N200, P300, N400 y las redes neurales de la alerta, la orientación y el control ejecutivo con el fenotipo esquizofrénico en familias con esquizofrenia múltiplex, así como de la asociación familiar del fenómeno de lateralización hemisférica descrito en la esquizofrenia, a partir de la exploración de esta alteración desde una perspectiva integradora de varias funciones neurocognitivas. Este es el segundo trabajo en Cuba donde se aborda el tema de las bases genéticas de la esquizofrenia y el primero donde se evalúan endofenotipos psicofisiológicos como la N200 y el ANT.

Estructura general del documento: La tesis está compuesta por una introducción general, seguida de cinco capítulos y finalmente se arriban a conclusiones y se formulan algunas recomendaciones para estudios futuros. El capítulo uno aporta elementos teóricos sobre el tema, el segundo aborda la metodología general del estudio familiar y el método de cada uno de los experimentos. Los capítulos tres, cuatro y cinco, recogen cada uno los resultados y las discusiones correspondientes a los tres experimentos realizados, conservan independencia entre ellos y generan resultados teóricos comunes al estudio neurobiológico de la esquizofrenia.

CAPÍTULO I. ENDOFENOTIPOS PSICOFISIOLÓGICOS EN LA ESQUIZOFRENIA: CONSIDERACIONES TEÓRICAS

La esquizofrenia: Aspectos generales

La esquizofrenia constituye un grave problema de salud que provoca discapacidad en el paciente e incide con altos costos en la familia, la sociedad y los servicios de salud. Su curso es crónico y tiene generalmente un inicio temprano. Es una enfermedad heterogénea desde el punto de vista clínico y etiológico ¹.

Los síntomas característicos de la esquizofrenia implican un abanico de disfunciones cognoscitivas y emocionales que incluyen la percepción, el pensamiento inferencial, el lenguaje, la comunicación, la organización del comportamiento, la afectividad, la fluidez y productividad del pensamiento, el habla, la capacidad hedónica, la voluntad, la motivación y la atención ¹.

Ningún síntoma aislado es patognomónico de la esquizofrenia, el diagnóstico implica el reconocimiento de una constelación de signos y síntomas asociados a un deterioro de la actividad laboral o social. Los síntomas característicos pueden conceptualizarse como pertenecientes a dos amplias categorías: los positivos y los negativos ².

Los síntomas positivos incluyen las distorsiones o exageraciones del pensamiento inferencial (ideas delirantes), la percepción (alucinaciones), el lenguaje y la comunicación (lenguaje desorganizado) y de la organización del comportamiento (gravemente desorganizado o catatónico) ². Los síntomas negativos comprenden restricciones del ámbito y la intensidad de la expresión emocional (aplanamiento afectivo), de la fluidez y la productividad del pensamiento y el lenguaje (alogia) y del inicio del comportamiento dirigido a un objetivo (abulia).

Otros síntomas negativos, como la anhedonía, están incluidos en los síntomas y trastornos asociados. El aplanamiento afectivo es especialmente frecuente y está caracterizado por la

inmovilidad y falta de respuesta en la expresión facial del sujeto, pobre contacto visual y reducción del lenguaje corporal ².

Genética y esquizofrenia

Los resultados de estudios de agregación familiar, de adopción y de gemelos, han demostrado la existencia de un componente heredable en la etiología de la esquizofrenia ^{5,6,53,54}. Sin embargo, no hay evidencias de que sea una enfermedad monogénica, o que sea exclusivamente de origen genético. Probablemente, intervengan múltiples genes y disímiles factores ambientales (Ej. dificultades en el parto y abuso de drogas), que parecen relacionarse con el origen del trastorno mental ⁵⁵⁻⁶⁰. Se acepta la idea de que se hereda una vulnerabilidad al trastorno, pero que no todos los susceptibles lo desarrollan, ya que se requieren desencadenantes ambientales ^{56,57}. Por lo que el descubrimiento de los genes que producen la susceptibilidad al desarrollo de este trastorno mental aportaría un conocimiento importante para entender su proceso etiopatogénico ⁵⁶⁻⁶¹.

En las investigaciones genéticas de la esquizofrenia se encuentran dos dificultades: por una parte, los problemas con la definición del fenotipo esquizofrénico, y por la otra, el hecho de que las características genéticas de las enfermedades multifactoriales son difíciles de modelar y estudiar ^{14,17,62-64}.

En la búsqueda de factores de riesgo subyacentes y de marcadores biológicos específicos para la esquizofrenia, varios estudios han mostrado un alto riesgo de morbilidad en sus familiares de primer grado al ser comparados con la población general, lo que sugiere una elevada asociación familiar en la esquizofrenia ^{6,53,65,66}. En este sentido, los endofenotipos han emergido con especial énfasis en los estudios familiares del trastorno ^{11,66,67}.

El termino cognitivo se refiere a la capacidad que poseen los individuos de recibir, recordar, comprender, organizar, y usar la información recogida por los sentidos. Estos procesos se

encuentran alterados en la esquizofrenia. Podríamos entonces decir que los endofenotipos cognitivos son los defectos en las funciones cognitivas que contribuyen al curso de la enfermedad ^{27, 33, 36, 37}.

Tradicionalmente, el elemento central en el diagnóstico de la esquizofrenia lo constituye la *Psicosis*, que se refiere a los síntomas más llamativos, como son los delirios y las alucinaciones. Estos síntomas son los que provocan la pérdida de contacto del individuo con la realidad, sin embargo, los estudios genéticos de la esquizofrenia basados en los elementos psicóticos, no han sido muy fructíferos. Los marcadores cognitivos se expresan antes de la aparición del primer episodio de psicosis, son estables en el tiempo y se presentan en los familiares de primer grado, por lo tanto son un buen indicador de susceptibilidad genética ^{33, 34, 36}.

Endofenotipos en la esquizofrenia

La esquizofrenia se puede descomponer en subgrupos más homogéneos de enfermos, con fenotipos clínicos definidos. Así, se considera que un endofenotipo es la expresión observable o medible de la vulnerabilidad para la enfermedad, que es transmitida de forma hereditaria y que es una condición necesaria, pero no suficiente, para que esos fenotipos clínicos homogéneos se presenten ^{11,14,68,69}.

El término de marcador biológico, se ha empleado como sinónimo de endofenotipo, pero es necesario precisar que sólo los marcadores que cumplen los siguientes criterios pueden considerarse como endofenotipos ⁶².

Criterios para evaluar los endofenotipos

Especificidad: La presencia del marcador está restringida a la enfermedad que se estudia. Se evalúa buscando su presencia en los individuos con esquizofrenia, en individuos controles y en

individuos con otras enfermedades psiquiátricas y si el marcador es un buen endofenotipo debe ser específico de los pacientes con esquizofrenia ^{6,63,70,71}.

Estabilidad: Se refiere al mantenimiento inalterable del marcador en el tiempo, para lo cual se requieren estudios longitudinales que permitan verificar que esté presente antes, durante y después del desarrollo de los episodios agudos de la enfermedad ^{6,63,70,71}. En estudios transversales se puede evaluar la presencia del marcador, al comparar los pacientes en episodios agudos con los pacientes en períodos inter-crisis. La evaluación del efecto de la medicación en el endofenotipo es también un aspecto a tener en cuenta al medir la estabilidad del mismo ^{6,63,70,71}.

Heredabilidad: Es un concepto de genética epidemiológica, y constituye una medida del grado en que una característica es determinada genéticamente. La heredabilidad se estima de acuerdo al grado de semejanza entre familiares, expresado como coeficiente de correlación, lo que implica que el endofenotipo debe aparecer con una alta correlación en familiares que se han criado juntos, así como en familiares que han crecido separados. Las variaciones del coeficiente, que pueden encontrarse en los estudios de heredabilidad se deben al efecto de los factores ambientales no comunes a la familia, que son propios de una crianza diferente. En este sentido, la heredabilidad se puede estimar con tasas de concordancia entre gemelos monocigóticos y dicigóticos, así como en estudios de adopción ^{6,63,70,71}.

Cosegregación: El endofenotipo tiene mayor prevalencia en los familiares afectados de los enfermos que en los familiares sanos. Por lo tanto, el endofenotipo cosegrega con el fenotipo clínico. Se evalúa al medir el riesgo relativo de los familiares enfermos contra el de los familiares sanos. También implica, aunque es una medida más débil, que debe ser mayor la prevalencia del endofenotipo en casos con carga familiar del fenotipo clínico, que en casos esporádicos de la enfermedad ^{6,63,70,71}.

Plausibilidad clínica y biológica: El endofenotipo tiene una relación lógica con la enfermedad y con posibles caminos causales identificados en ella. Se estudia al tener en cuenta su relación con las bases neurobiológicas descritas para explicar la enfermedad ^{6,63,70,71}.

Asociación Familiar: El endofenotipo debe estar asociado genéticamente al fenotipo clínico, lo que implica que debe tener mayor prevalencia en los familiares sanos de los enfermos que en los sujetos controles ^{6,63,70,71}.

Existen evidencias sobre la aparición temprana de los marcadores cognitivos en la esquizofrenia, y se ha planteado que estas manifestaciones preceden a los síntomas y signos que rigen el diagnóstico de esquizofrenia ^{5,32,37,44,72}. Las técnicas más utilizadas para estudiar los marcadores cognitivos de la enfermedad, son las escalas psicopatológicas dimensionales, las pruebas neuropsicológicas y los estudios psicofisiológicos, donde se incluyen los potenciales evocados relacionados a eventos ^{11,70}.

Potenciales relacionados a eventos y marcadores genéticos en la esquizofrenia

Para estudiar el sustrato neural de las funciones cognitivas, frecuentemente se utiliza el registro de los PREs. Ellos son indicadores directos de la actividad cerebral y pueden ser registrados en el tiempo en que transcurren los procesos cognitivos con gran resolución temporal ²².

Los PREs son los cambios de voltaje que se registran sobre el cuero cabelludo en respuesta a un evento, que puede ser la presentación de un estímulo o la ejecución de una tarea mental. Los estímulos pueden ser de diferentes modalidades: auditivos, visuales y somato-sensoriales y las tareas pueden ser desde muy simples, como la detección de un estímulo blanco, hasta muy complejas, como la lectura de palabras u oraciones ^{22,23}.

La evaluación de los PREs se da a través de la identificación de sus componentes, es decir diferentes picos y deflexiones en el registro y la medición de determinadas variables de esos

componentes. Las más comunes son: latencia, amplitud y distribución topográfica sobre el cuero cabelludo ²³.

Existen dos criterios para nombrar los PREs. El primero utiliza las letras "P" o "N" para indicar la polaridad positiva o negativa de la onda, seguido de un número que representa la latencia del pico con respecto a la presentación del estímulo o tarea mental ^{22,23}; y en el segundo, el nombre denota una descripción funcional o se refiere a la supuesta área del generador neural del componente ²³.

Existen dos categorías de PREs: los exógenos o sensoriales y los endógenos o cognitivos. Los PREs exógenos son afectados por las propiedades físicas del estímulo tales como: presentación, modalidad e intensidad y transcurren en un intervalo de 0 a 200 ms de la ocurrencia del estímulo. En general, ellos reflejan la actividad de las vías sensoriales y no están influenciados por las manipulaciones experimentales ^{22,23}.

Los PREs endógenos por el contrario, son independientes de las características físicas del estímulo y dependen del procesamiento que hace el sujeto del estímulo. Estos potenciales varían en función de factores como: la atención, el valor o significado del estímulo para el sujeto y la cantidad y calidad del procesamiento requerido por el estímulo. En algunos casos, también pueden aparecer en ausencia de un evento externo, por ejemplo, si un evento esperado no ocurre. Suelen transcurrir a partir de los 200-250 ms posteriores a la ocurrencia de los estímulos ^{22,23}.

Se han descrito varios componentes, cada uno de ellos relacionado con una tarea psicológica (o paradigma) específica. Los más conocidos y utilizados son la P50, N100, N170, N200, P300 y N400. Existen otras operaciones que se realizan sobre los PREs endógenos como son la sustracción de señales que se usa para analizar la existencia de un componente en un promedio ²³, la inversión de la polaridad para determinar como serán presentados los PREs (sentido de los picos positivos y negativos) y el promedio de PREs pertenecientes a un mismo tipo de estímulo (gran promedio) para

obtener las mediciones finales de los parámetros de los PREs. Estas mediciones permiten observar el comportamiento de un grupo de individuos ante el procesamiento de la información ²².

La distribución topográfica de los PREs sobre el cuero cabelludo se describe usualmente a través de los mapas topográficos. Los valores de voltaje para cada canal electroencefalográfico, son presentados a través de códigos de colores, en una superficie circular u ovalada que simboliza el cuero cabelludo. La actividad codificada por colores sobre la superficie muestra el voltaje medido en cada sitio de registro en un instante de tiempo. El resultado, es una superficie multicolor que representa la distribución de voltaje sobre el cuero cabelludo ^{22,24,66}. La principal ventaja de los mapas topográficos, consiste en la capacidad de mostrar directamente, las relaciones espaciales de la actividad eléctrica registrada entre los distintos canales ⁶⁶.

Potenciales relacionados a eventos N200 y P300 en los trastornos del espectro esquizofrénico

Los componentes endógenos de los PREs proporcionan mediciones sensibles para evaluar el procesamiento de información. El más estudiado es la P300, que es provocada por un estímulo novedoso infrecuente (P3a) y por un estímulo diana "target" infrecuente (P3b). El clásico componente P300 es la mayor onda positiva que se produce en regiones parietales y línea media alrededor de los 300 ms después de aplicado un estímulo infrecuente ⁶⁸.

La P300 refleja el procesamiento de información a altos niveles, asociado con la evaluación contextual del estímulo atendido, orientación y control de la atención, con la memoria de trabajo y la resolución de las respuestas. Su latencia es indicativa del tiempo tomado para tal activación ⁷³. Un cambio en el contexto de la representación en la memoria del individuo sobre los estímulos del ambiente provoca el sub-componente P3a ^{73,74}. El sub-componente P3b se corresponde con la actualización de las estructuras de memoria y la asignación de recursos atencionales al proceso ⁷³. Otros autores plantean que la P3b refleja el acoplamiento entre el estímulo y el mantenimiento voluntario del rastreo atencional ^{74,75}.

En los registros de superficie, la P300 o P3b alcanza su máxima amplitud en regiones centro-parietales en un intervalo entre 250 y 400 ms después de aplicado el estímulo, en dependencia de la modalidad del estímulo, de la edad del sujeto y de las condiciones de la tarea. La P300 presenta una alta fiabilidad en tareas auditivas, tanto para la latencia (0,32-0,84) como para la amplitud (0,67-0,93)

⁷. Los análisis de fuentes en registros de superficie han sugerido que la P300 está compuesta al menos de dos sub-componentes solapados por cada hemisferio, uno de los cuales probablemente esté relacionado con la P3a ⁷. En los registros de profundidad y en estudios de lesiones en monos y en humanos se han encontrado evidencias de múltiples generadores de la P3b, localizados a nivel del lóbulo temporal medial e inferior y del giro temporal superior, el lóbulo frontal y la corteza parietal ⁷.

Con registros intracorticales se ha demostrado que la P3a también se genera en áreas extensas, pero difiere en distribución espacial y temporal del componente P3b, e incluye la corteza prefrontal dorsolateral, el lóbulo cingulado anterior y posterior, el giro supramarginal y posiblemente varias áreas del lóbulo temporal ⁷.

Otro componente endógeno, la N200, refleja los controles en el proceso de toma de decisiones de respuestas conductuales en tareas de discriminación sensorial ⁷⁶. Este componente, frecuentemente está solapado con componentes exógenos (P2) en los PREs obtenidos con el estímulo blanco y presenta gran variabilidad en su latencia ⁷⁶.

La N200 se observa con mayor facilidad en un potencial diferencia, obtenido por la sustracción de los PREs provocados por el estímulo infrecuente de los generados con el estímulo frecuente ³⁵. Esta carta de diferencias frecuentemente muestra dos negatividades, la primera, con una distribución topográfica frontal, refleja el registro o detección automática de los cambios del estímulo procesado. Su obtención es óptima en condiciones pasivas y es nombrado Mismatch Negativity (MMN). En contraste, la segunda negatividad, denominada N2b, se produce en regiones fronto-centrales,

alrededor de los 200 ms de aplicado el estímulo, en condiciones de discriminación activa. El MMN aparece solamente asociado con una operación de disparidad (mismatch) provocada por la ocurrencia de un estímulo raro e inesperado, que difiere del estímulo precedente en algunas dimensiones físicas simples, independientemente que el estímulo sea atendido o no ⁷⁷, sin embargo, la N2b está asociada con una operación de emparejamiento (match) o de disparidad, determinada por las circunstancias experimentales y por las estrategias utilizadas por el sujeto ⁷⁶.

La onda N2b está considerada en estrecha relación con la P300 ⁷⁵ y se ha interpretado como un correlato de la detección controlada de los cambios del estímulo ^{76,78}. En el presente estudio, el término MMN será remplazado por N2a para distinguir la negatividad obtenida en condiciones pasivas (MMN) de la obtenida en condiciones de discriminación activa, que aparece antes de la N2b, según las sugerencias de Amenedo y Díaz, 1998 ⁷⁹. En condiciones de discriminación activa, como es el caso de la tarea oddball auditiva utilizada en este estudio, la N100 provocada por el efecto de atención está solapada con el MMN en el potencial diferencia ⁷⁸.

Los PREs han sido muy utilizados para la evaluación de cambios en el funcionamiento cerebral de varios trastornos psiquiátricos y constituyen una herramienta sensible para examinar el funcionamiento sensorial y cognitivo en poblaciones sanas y patológicas ^{78,80-85}. Sus resultados son útiles para hacer inferencias acerca de cuáles áreas cerebrales son activadas en el procesamiento de determinados estímulos y para evaluar el desempeño del sujeto en la realización de la tarea ⁷³.

El déficit en el procesamiento de información y las alteraciones atencionales constituyen características prominentes en la esquizofrenia y están estrechamente vinculados con el empeoramiento clínico y funcional de la enfermedad ⁷⁰. Los pacientes con esquizofrenia son generalmente más vulnerables a los distractores que los sujetos sanos ⁸⁶, incluso, simples sobrecargas perceptuales pueden estresar su capacidad de procesamiento de información ⁸⁷. Así,

Braff (2006) señaló que los recursos de procesamiento son deficientes en los pacientes con esquizofrenia, esta deficiencia puede ser resultado de un exceso de información debido a: inundación sensorial, pocas fuentes de recursos, incapacidad para movilizar y asignar recursos, o a un exceso de asignación de recursos para tareas con estímulos irrelevantes ¹⁸.

Varios componentes de los PREs que ocurren entre los 60 y 600 ms después de aplicado el estímulo están altamente relacionados tanto con el proceso atencional como con la distracción ⁸⁸. Grillon y col. (1991), al estimular con una combinación de sonidos distractores concluyeron que los pacientes con esquizofrenia presentan una reducción en la cantidad total de los recursos de procesamiento disponibles para analizar estímulos externos y un prorrateo anormal de la atención para tareas con estímulos irrelevantes ⁸⁹.

La N200 se ha estudiado especialmente en la esquizofrenia y los trastornos de personalidad ^{78,90,91}, y más recientemente en individuos con alto riesgo de psicosis ³⁵. Existen muchos informes de hallazgos en los PREs de sujetos con alto riesgo genético de psicosis o con manifestaciones psicóticas ^{78,90,91}. Por consiguiente, es de interés estudiar al PREs N200 en sujetos que han sido identificados con alto riesgo de padecer psicosis en base a criterios psicométricos ⁷⁸.

Los componentes N100, P200 y N200 reflejan etapas tempranas del procesamiento de información y sus alteraciones en tareas auditivas son documentadas frecuentemente en pacientes con esquizofrenia ³³⁻³⁵. La reducción de amplitud de los componentes tempranos de los PREs implica un déficit en el procesamiento de información auditiva en la esquizofrenia. Ogura y col. (1993), sugieren que el componente N200 puede constituir un marcador de rasgo para las psicosis ⁷⁸.

Una reducción de la amplitud del componente P3b se ha reportado en pacientes con esquizofrenia, tanto crónicos como en el primer episodio, e independientemente de la medicación recibida; más consistente, resulta la correlación entre la reducción de la amplitud de la P3b y la presencia de

síntomas negativos en los enfermos ⁷. Esta reducción de amplitud también se ha reportado en pacientes con depresión y alcoholismo ⁷, sin embargo, en el análisis topográfico del componente en estos desórdenes, no se constata el típico efecto de lateralización izquierda que tiene la disminución de amplitud de la P300 en regiones temporo-parietales de los pacientes con esquizofrenia ⁹². Estas alteraciones se han relacionado a cambios estructurales del lóbulo temporal en la esquizofrenia ³⁵. En contraste, las alteraciones del componente P3a son poco reportadas e inconsistentes con la psicopatología de la esquizofrenia ⁹¹.

La reducción de amplitud de la P3b también ha sido documentada en familiares sanos de pacientes con esquizofrenia, incluidos gemelos discordantes y concordantes ^{93,94}, sin embargo, Winterer y col. (2001) ponen en evidencia la asociación familiar de este PREs en la esquizofrenia ⁷.

Existe evidencia científica a favor de un enlentecimiento de latencia del componente P300 en los familiares de pacientes con esquizofrenia ²⁴. También existe evidencia en contra del retardo de la latencia del componente P300 en los miembros sanos de familias afectadas por la enfermedad, y se alega, entre las posibles causas, la mayor varianza y la menor heredabilidad de esta variable en relación con la amplitud ⁹⁵.

En el estudio familiar de esquizofrenia de Maudsley en 1997, se demostró una prolongación de la latencia y una reducción de la amplitud de las ondas N100, N200 y P300 en los pacientes con esquizofrenia. Los familiares mostraron irregularidades similares a los enfermos al compararse con los sujetos sanos. Estos resultados sugieren que las anormalidades de estos PREs sirven como marcadores genéticos de vulnerabilidad en la esquizofrenia y pudieran ser utilizados en estudios de búsqueda de genes ²⁴.

Potencial evocado N400 en la esquizofrenia

Una de las características clínicas más prominente en la esquizofrenia es el empeoramiento del lenguaje, pues el discurso del paciente con esquizofrenia está caracterizado por asociaciones sueltas y raras, insensibilidad al contexto e inapropiado uso de los pronombres. Estas alteraciones han sido atribuidas a un disturbio semántico por disfunción en las redes neurales lexicales y en la memoria de trabajo ^{96,97}.

Existen dos líneas de investigaciones para explicar los trastornos semánticos en la esquizofrenia: una línea sugiere que las cubiertas de activación dentro de las redes neurales semánticas no están inhibidas en la esquizofrenia ⁹⁷, y la otra línea sostiene evidencias a favor de una pobre utilización contextual en la esquizofrenia ³⁴. Esta segunda línea indica que la activación semántica creada por el contexto no se utiliza eficientemente en el procesamiento subsecuente del estímulo, aunque los resultados actuales no pueden precisar si la deficiencia afecta el acceso lexical o a los procesos post-lexicales ³⁴.

Utilizando el PREs N400 se puede obtener información adicional sobre el procesamiento semántico en la esquizofrenia ^{22,98}. El componente N400 es una negatividad que ocurre alrededor de los 400 ms de aplicado el estímulo. Esta deflexión negativa es producida por oraciones escritas, que terminan con una palabra incongruente semánticamente con el resto de la oración (Ej. En el desayuno tomamos café con PIZARRA). Este componente también se provoca al utilizar parejas de palabras escritas, que generan una negatividad más retardada con parejas incongruente semánticamente (Ej. LIBRO-MARTILLO) que en parejas con congruencia semántica entre sí (Ej. LAPIZ-LIBRETA) ⁹⁹⁻¹⁰¹. La N400 también se ha obtenido al utilizar como estímulos palabras sonoras ^{102,103} y figuras ^{38,104,105}.

El diagnóstico de la esquizofrenia se basa exclusivamente en los síntomas clínicos, sin embargo, por la gran relación existente entre la N400 y sus síntomas centrales, las alteraciones reportadas en la N400 pueden ayudar a cubrir lagunas entre la expresión clínica y la fisiopatología de la enfermedad ¹⁰³.

Existen varias publicaciones con el PREs N400 para evaluar el funcionamiento semántico en la esquizofrenia, donde la latencia al pico de la onda N400 aparece retardada significativamente en los pacientes con esquizofrenia respecto al grupo control. Este retardo de latencia en la N400 probablemente traduce un enlentecimiento del procesamiento de información en la esquizofrenia, al crear una alteración en el flujo normal de información causado por la interferencia de estímulos que aún no se han procesado ^{46,106,107}.

El retardo de latencia de la N400 indica que el acceso lexical o la utilización post-lexical está enlentecido en los pacientes con esquizofrenia. Esta conclusión está apoyada por los resultados de Koyama y col. (1994), quienes encontraron que la latencia de la N400 está altamente correlacionada con el tiempo de reacción (TR) en una tarea de decisión lexical ¹⁰⁶. En un estudio de lectura pasiva reportado por Andrews y col. (1993), la latencia al pico de la N400 resultó retardada ligeramente en pacientes, aunque el inicio de la onda fue igual al de los sujetos sanos ¹⁰⁷.

Los informes con respecto a la amplitud del componente N400 son más contradictorios. Adams y col. (1998), demostraron una reducción significativa del efecto N400 (diferencia de amplitud entre la N400 obtenida en respuesta al estímulo incongruente y la obtenida por el congruente) en pacientes con esquizofrenia ¹⁰⁸, que se ha replicado por varios autores ^{89,107,109,110}.

Constituye un problema focalizar al efecto N400 como único responsable de las alteraciones en la amplitud descrita en la esquizofrenia. La reducción de amplitud del efecto N400 encontrada en estos pacientes puede deberse a la condición con relación semántica entre los estímulos aplicados

(congruentes), a la condición donde los estímulos no se relacionan (incongruentes), o a ambas condiciones ³⁸.

Koyama y col. (1994), al utilizar como protocolo de estimulación una tarea de decisión lexical, encontraron, que en la condición incongruente (palabras y no palabras) no existían diferencias en la amplitud del PREs N400 entre los pacientes con esquizofrenia y los sujetos controles pareados, lo que sugirió integridad en los generadores neurales del componente en estos pacientes ¹⁰⁶. Mientras tanto, el efecto N400 si mostró reducción de la amplitud en los pacientes con esquizofrenia, e indicó que las alteraciones ocurrían a expensa de la condición con relación semántica entre los estímulos presentados (palabras-palabras) ¹⁰⁶.

Estos resultados fueron confirmados al estimular a los pacientes con oraciones, donde se demostró además que tienen una gran negatividad N400 no solamente para las oraciones terminadas con palabras incongruentes, sino también para las congruentes ^{44,46,109,110}.

El reforzamiento de la negatividad para los estímulos congruentes en los pacientes con esquizofrenia, sugiere que los procesos del lenguaje están menos influenciados por el contexto semántico en ellos que en los sujetos sanos, o sea, que los pacientes con esquizofrenia tienen más dificultades para generar pre-activación semántica mediante la utilización del contexto ^{109,110}.

Si la N400 refleja el acceso lexical, entonces la hipótesis de facilitación o inhibición de la asociación semántica puede explicar el reforzamiento de la positividad para las respuestas a estímulos incongruentes. Por otra parte, la pobre utilización del uso contextual puede ser consistente con la producción de la negatividad en los ensayos congruentes, y responder a ambos mecanismos (pre-lexical y post-lexical) para explicar los fundamentos de la N400. Cualquiera que sea la naturaleza del déficit en los pacientes con esquizofrenia, es importante considerar que no está limitado a sistemas basados en el lenguaje ^{44,46,109}.

En una tarea de emparejamiento semántico, que utilizó como estímulos figuras de objetos y animales comunes, Bobes y col. (1996), informaron sobre un retardo en la latencia y una reducción de amplitud del efecto N400 en sujetos cubanos y chinos con esquizofrenia, sin embargo, estas diferencias se limitaron a una mayor negatividad en las respuestas obtenidas sólo con los ensayos congruentes de los pacientes en relación con los sujetos controles. Estos hallazgos resultaron consistentes con la hipótesis de un pobre uso contextual en la esquizofrenia pero inconsistente con la idea de que el fenómeno de asociación está desinhibido en este trastorno mental ³⁸.

Los procesos de emparejamiento semántico también se han estudiado en pacientes con esquizofrenia y en individuos esquizotípicos, con estímulos no verbales mediante la onda de variación negativa post-imperativa (VNPI). La VNPI es un potencial cortical lento, de polaridad negativa que sigue al estímulo imperativo en tareas de TR con una orden preventiva y se ha observado regularmente en pacientes con esquizofrenia, pero no en sujetos controles ¹¹¹.

Estudios topográficos de este componente, sugieren un posible origen en las cortezas frontales. Klein y col. (1996), utilizaron una tarea diseñada para probar dos funciones potenciales de la corteza prefrontal: la memoria de trabajo y el procesamiento de ambigüedades y encontraron amplitudes mayores de la VNPI en los pacientes al compararse con los controles ¹¹¹.

La distribución topográfica de la VNPI resultó máxima en la región fronto-central del hemisferio izquierdo para el grupo de pacientes y predominó sobre iguales regiones del hemisferio derecho en el grupo control, con mayor amplitud para la comparación de estímulos ambiguos. Estos resultados sugieren que la ambigüedad durante la comparación de las características físicas de estímulos presentados sucesivamente pueda ser un factor general de la VNPI en pacientes con esquizofrenia y en sujetos sanos y apoyan la hipótesis de una disfunción cortical pre-frontal en este trastorno mental

^{111,112}.

Redes neurales de la atención

El desarrollo actual de las neurociencias cognitivas y las neuroimágenes han hecho posible concebir la atención como un complejo de redes neuronales que realizan operaciones muy específicas para controlar la actividad mental ^{113 -116}. Investigaciones recientes sobre la atención evidencian la existencia de tres redes neurales segregadas, con localizaciones anatómicas específicas y asociadas a la liberación de neurotransmisores particulares, que cumplen las funciones de alerta, orientación y control ejecutivo ^{48,115}.

La alerta es definida como un mecanismo que permite lograr y mantener un estado de alta sensibilidad para la entrada de estímulos externos, e involucra cambios en el estado interno que le permiten al cerebro estar listo para la entrada de cualquier evento ocurrido. Es una importante fuente de atención, en el sentido que mantiene un nivel adecuado de vigilancia, que resulta crítico para lograr un desempeño óptimo. Estudios de neuroimágenes muestran que las redes neurales de la alerta se localizan fundamentalmente en áreas frontales y parietales del hemisferio derecho ^{48,115,117}.

Por otra parte, la orientación permite la focalización selectiva en uno o en pocos estímulos entre varios candidatos de entrada. Esta red atencional asienta sobre áreas corticales en la parte superior e inferior del lóbulo parietal y del frontal, así como en áreas subcorticales relacionadas con los movimientos oculares en el colículo superior del cerebro medio y en los núcleos pulvinar y reticular del tálamo ^{114,117}.

El control ejecutivo permite la resolución de conflictos entre los pensamientos, sentimientos y respuestas, y es necesario en operaciones que requieren un alto nivel mental como planear acciones, detectar errores y tomar decisiones, ya sean novedosas o bien conocidas y en estas últimas permite que sean superadas. Las redes neurales del control ejecutivo asientan en áreas frontales, que incluyen el giro cingulado anterior y la corteza pre-frontal lateral ¹¹⁴.

Estudios farmacológicos realizados con monos en vigilia han permitido relacionar las redes neurales de la atención con neuromoduladores químicos específicos ^{49,118}. En este sentido, se considera que la alerta se relaciona con áreas cerebrales donde se distribuye la noradrenalina. Lesiones del sistema colinérgico y el empleo de drogas bloqueadoras de la transmisión con acetilcolina tienen efecto sobre la orientación de la atención visual en monos y por último las redes neurales del control ejecutivo involucran áreas ricas en dopamina del cíngulo anterior y de la corteza pre-frontal ^{115,118}.

Fallas anatómicas y funcionales de estos complejos mecanismos que subyacen a la atención son responsables de parte de las alteraciones presentes en varias enfermedades neuropsiquiátricas como la esquizofrenia, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad y el autismo ¹¹⁸.

Trastornos atencionales en la esquizofrenia

Algunos estudios han destacado al déficit atencional como el eje central de los disturbios cognitivos observados en la esquizofrenia ^{46,47}. Posiblemente, un fallo en los mecanismos inhibitorios atencionales constituye la base de algunos de los síntomas y signos presentes en la enfermedad, pero existen contradicciones sobre cuál o cuáles de los componentes atencionales están más afectados en la esquizofrenia (alerta, orientación o control ejecutivo) ⁴⁶⁻⁴⁸.

La mayoría de los estudios sostienen que este déficit está restringido a los mecanismos inhibitorios de las redes neurales ejecutivas ⁴⁶⁻⁴⁸. Estos resultados se complementan con investigaciones que exploran otras funciones del lóbulo frontal, como el componente ejecutivo de la memoria de trabajo, mediante la prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin Wisconsin Card Sorting Test (WCST) que también está alterada en pacientes con esquizofrenia ^{119,120}. Los pacientes con esquizofrenia presentan una activación anormal de asociados semánticos remotos en tareas de facilitación semántica indirecta ^{119,120}. Estas alteraciones pudieran ser atribuidas a un disturbio en el funcionamiento de las redes lexicales y posiblemente en la memoria de trabajo. Muchas

investigaciones se han llevado a cabo para demostrar este posible disturbio semántico y para poder entender su naturaleza específica ^{96,97,119-121}.

En tareas que exploran la utilización contextual flanker task, los pacientes con esquizofrenia presentan un efecto importante del aprovechamiento contextual. EL TR de los pacientes con esquizofrenia resulta más lento, si el estímulo blanco target y el contexto son incongruentes entre ellos y los TR son más rápidos al existir congruencia entre ambos. Estos hallazgos sugieren que los pacientes con esquizofrenia presentan dificultades en la resolución de conflictos que requieren respuestas múltiples y simultáneas ⁵⁰.

Varios estudios informan un déficit en los mecanismos de alerta en la esquizofrenia ^{50,70,121}. Cornblatt y col. (2007), al utilizar una versión de la prueba de rendimiento continuo, Continuous Performance Test (CPT), demostraron que los pacientes con esquizofrenia presentan un déficit de la atención sostenida, lo que indica una alteración en los mecanismos de alerta, a pesar que la CPT involucra varios procesos como la memoria de trabajo, que es una función inherente a la red de control ejecutivo ¹²².

El estudio de la esquizofrenia con tareas que utilizan señales orientadoras para medir el TR (cued reaction time tasks) muestra efectos significativos con el empleo de la señal en estos pacientes, al encontrar TR más rápidos en los ensayos válidos (con señales) y más lentos en los no válidos (sin señales) ⁵⁰.

Endofenotipos neuroatencionales en la esquizofrenia

Estudios longitudinales en descendientes de padres con esquizofrenia revelan que las alteraciones atencionales y en el control ejecutivo preceden a la aparición del trastorno mental. Al estudiar una muestra de parejas de hermanos discordantes para la esquizofrenia y sujetos normales, Cannon y col. (2007), encontraron que los hermanos discordantes para la enfermedad resultaron afectados

durante la realización de tareas que exploran la memoria de trabajo, las funciones ejecutivas (anticipación, monitoreo, planificación y toma de decisiones), la atención, el aprendizaje y la memoria (Trazado con hitos, WCST, CPT, prueba de Stroop, prueba de fluidez verbal y otras pruebas)^{66,123,124}.

En estos momentos, el procesamiento visual elemental, la memoria verbal episódica y la memoria de trabajo espacial son considerados candidatos endofenotípicos de la esquizofrenia^{66,123,124}. Se ha demostrado que los pacientes con esquizofrenia y sus familiares de primer grado no afectados presentan dificultades en el rastreo de objetos en movimiento, con alteraciones en los movimientos oculares de persecución lenta del estímulo visual y la ocurrencia de movimientos sacádicos correctivos⁶⁶.

Alteraciones similares también se han observado con respecto a la supresión del componente P50 del potencial evocado auditivo de mediana latencia en una tarea de estímulos condicionante y prueba, donde la supresión del segundo estímulo auditivo es menor en los pacientes con esquizofrenia y sus familiares de primer grado en relación con los sujetos controles^{66,123,125}.

Redes neurales de la atención en la esquizofrenia

Fan y col. (2002), desarrollaron una prueba para la exploración de las redes neurales de la atención, que permite evaluar la eficiencia de cada una de estas redes neurales por separado y estudiar la interrelación entre ellas. Las ventajas de estas mediciones sobre otras obtenidas con técnicas neuropsicológicas estriban en permitir examinar rápidamente la eficiencia de cada una de las redes neurales de la atención, asociándolas a sitios anatómicos y neuromoduladores químicos específicos^{48,49,117,126}.

Estudios con el ANT en sujetos sanos han mostrado índices altos en los valores de eficiencia promedio para cada una de las redes atencionales (47 ms, 51 ms, y 84 ms para la alerta, orientación

y control ejecutivo, respectivamente) ^{120,127}, por ello, se ha utilizado en el estudio de diferentes enfermedades como los trastornos por déficit de atención e hiperactividad ¹¹⁷, los desórdenes de personalidad límite ⁴² y los pacientes con esquizofrenia ^{76,117,123}. También se han evaluado las variaciones genéticas de las redes atencionales con el ANT ⁴⁹.

Fan y col. (2001), estudiaron 26 pares de gemelos monocigóticos y dicigóticos y demostraron que la red del control ejecutivo presenta altos índices de heredabilidad ($h_F^2 = 0.89$, $h_H^2 = .62$), mientras que la alerta y el promedio del TR presentan una heredabilidad menor ($h_F^2 = 0.18$, $h_H^2 = .14$ y $h_F^2 = 0.16$, $h_H^2 = .24$, respectivamente), sin embargo, la orientación no mostró heredabilidad alguna ⁴⁹. Estos resultados explican cómo las variaciones genéticas contribuyen con las diferencias observadas en las funciones ejecutivas de individuos sanos ^{49,128}.

Un estudio similar al anterior fue realizado por Fossella y col. (2002) para evaluar la eficiencia de las redes neuroatencionales con el ANT en 200 sujetos adultos sanos. Ellos examinaron el polimorfismo genético en cuatro genes candidatos (DRD4, DAT, COMT y MAOA), y encontraron una ligera asociación de varios polimorfismos con la eficiencia del control ejecutivo, pero no con otras mediciones realizadas. Estos resultados también fundamentan como las variaciones genéticas son responsables de las diferencias interindividuales observadas en el desempeño de las funciones ejecutivas de sujetos sanos. Al mismo tiempo demostraron que las influencias genéticas sobre la toma de decisiones son específicas para ciertas redes neurales anatómicamente bien definidas y que no afectan el desempeño atencional ejecutivo en una forma global o inespecífica¹²⁷.

Un estudio reciente evalúa el desempeño atencional de 77 pacientes con esquizofrenia, comparándolos con sujetos normales mediante la aplicación del ANT. Los sujetos controles y los pacientes no difieren en términos de fluencia verbal y desempeño de la memoria, sin embargo, los datos del ANT revelan diferencias significativas en la resolución de conflictos entre pacientes y

controles, y mostró un déficit atencional selectivo en este trastorno mental. Además, los pacientes también mostraron diferencias significativas en el funcionamiento de la red neural de orientación, aunque más pequeñas que las reportadas en la resolución de conflictos, sin embargo la red de alerta apareció funcionalmente intacta ¹¹⁷.

Gooding y col. (2006), investigan el desempeño atencional en 26 pacientes con trastornos del espectro esquizofrénico mediante el ANT. Estos autores sólo reportan alteraciones en el control ejecutivo de los pacientes y sostienen la tesis de un déficit atencional selectivo en estos trastornos ⁵⁰. Nestor y col. (2007), realizaron un estudio combinado del ATN con neuroimágenes por Resonancia Magnética Funcional (RMNf), que evidenció una disminución en la eficiencia de las redes neurales que gobiernan la alerta en los pacientes con esquizofrenia ¹²⁹.

Resumiendo, en este capítulo se abordan elementos seleccionados de una amplia revisión bibliográfica sobre los estudios de asociación familiar en la esquizofrenia. Se exponen criterios básicos para el diagnóstico de esta enfermedad compleja y se describen las estrategias para la búsqueda de endofenotipos en ella, destacándose el peso de los marcadores psicofisiológicos en el esclarecimiento de sus bases genéticas. También se demostró la divergencia de criterios existentes en las investigaciones actuales sobre el tema, lo que constituyó el punto de partida y justificación para realizar este estudio.

CAPÍTULO II. MATERIAL Y MÉTODOS

Existen suficientes evidencias científicas que demuestran un riesgo elevado para la esquizofrenia en los familiares de primer grado de los probandos esquizofrénicos en comparación con la población general, lo que sugiere un carácter familiar en la enfermedad ^{43,49,61,68}. Los estudios con familias permiten separar los subgrupos etiológicamente homogéneos en la esquizofrenia, ayudan a eliminar los subgrupos de causa no genética y pueden esclarecer los factores etiológicos que contribuyen a

la expresión fenotípica de la enfermedad ^{79,80, 81,83,111}. Por ello, se decidió realizar un estudio familiar en esquizofrenia, para demostrar la presencia de endofenotipos psicofisiológicos en familias con esquizofrenia múltiple. El objetivo de este capítulo es describir la metodología seguida en este estudio.

Procedimientos y etapas de la investigación

Diagnóstico: Para realizar el diagnóstico clínico de esquizofrenia se utilizó la versión en español del Cuestionario para la Evaluación Clínica en Neuropsiquiatría, Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN) ¹³⁰, los criterios del Manual de Diagnóstico y Estadísticas para Enfermedades Psiquiátricas (DSM-IV) ¹ y de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) ¹³¹. Los diagnósticos se generaron con la Parte II del PSE-10 y el programa computarizado "Catego 5" ¹³¹. Además, se aplicó una encuesta clínica global que recoge datos generales del paciente con interés para el estudio y escalas clínicas psicopatológicas específicas para la esquizofrenia: Escala de Síntomas Positivos y Negativos de la Esquizofrenia (PANSS) ¹³² y la Escala de Evaluación de Anomalías Perceptuales (SIAPA) ¹³³.

Estudio familiar: Cuatro expertos en psiquiatría aplicaron la entrevista Family Interviews for Genetic Studies (FIGS), desarrollada por el personal del "Programa para Estudios Genéticos de la Esquizofrenia y Trastornos Bipolares", del National Institute of Mental Health de Estados Unidos, (NIMH), 1999. Esta entrevista familiar para estudios genéticos (FIGS) permite reunir información diagnóstica sobre familias incluidas en estudios genéticos de esquizofrenia. Los árboles genealógicos se construyeron antes de aplicar este instrumento y se revisaron con dos informantes. Si además del probando se encontraron más casos de esquizofrenia

en una familia, esta fue identificada como una familia con Esquizofrenia Múltiplex (EM) y se aceptó en el estudio.

Posteriormente se hacen preguntas generales para tamizar a todos los familiares conocidos y basado en las respuestas, se administran las hojas de perfil y las listas de síntomas (depresión, manía, alcohol y abusos de drogas, psicosis, trastornos de personalidad esquizoide, paranoide y esquizotípico). Los familiares incluidos no fueron encontrados positivos en ninguna de las listas de síntomas del FIGS.

Población objeto de estudio: En el estudio familiar se incluyeron 60 familias con EM, constituidas por un probando o caso propósito con esquizofrenia paranoide y tres familiares de primera línea no concordantes para esquizofrenia (los dos padres y un hermano), además de un grupo control integrado por 120 sujetos sanos según los criterios de la escala de normalidad (Anexo 1). Las familias proceden de los centros de salud mental de Ciudad de La Habana y el grupo control del CNC y del CIGB. Así quedaron constituidos tres grupos de estudio: Grupo de probandos, Grupo de familiares y Grupo de controles.

Criterios de inclusión y exclusión: Los probandos incluidos en el estudio son pacientes con esquizofrenia paranoide, medicados con neurolépticos típicos que en el momento del estudio se encontraban fuera del episodio activo de psicosis y libres de tratamiento con sustancias que interfieren con la neuro-cognición. Se excluyeron los pacientes con otros tipos clínicos de esquizofrenia o con esquizofrenia paranoide que sostenían tratamiento psicofarmacológico con neurolépticos atípicos o con ambos tipos de neurolépticos.

Además se excluyeron los familiares y controles que presentaban algún síntoma o enfermedad psiquiátrica, enfermedades neurológicas, historia de traumatismo o lesión cerebral de cualquier

etiología, consumo de drogas o medicamentos que afectan las funciones cognitivas, historia de uso o adicciones a drogas, consumo de neurolépticos y defectos corporales motores.

En cada experimento se incluyeron sólo los resultados de los PREs y del ANT que cumplieron con los criterios metodológicos establecidos para su obtención y que permitieron parear los grupos para realizar comparaciones adecuadas desde el punto de vista cognitivo. Mediante el inventario de manualidad de Edimburgo Edinburgh Handedness Inventory ¹³⁴ se garantizó la manualidad derecha de todos los participantes, que además presentaron audición y visión normal o corregida y aceptaron y firmaron los términos del consentimiento informado para ser incluidos en el estudio (Anexos 2 y 3).

Posteriormente se aplicaron los paradigmas de estimulación para la obtención de los PREs N200, P300, N400 y el ANT para la exploración de las redes neurales de la atención en todos los participantes.

Paradigmas de estimulación

I. Tarea Oddball auditiva para la obtención de los PREs N200 y P300

Estímulo: Los PREs auditivos se obtuvieron con un paradigma oddball, constituido por un tono infrecuente o target (2000 Hz, probabilidad=.20) que era presentado entre tonos frecuentes o nontarget (1000 Hz, probabilidad=.80). La duración total del tono fue de 90 ms con un tiempo de subida y bajada de cinco ms. El intervalo inter-estímulo fue de $1,7 \pm 0,1$ segundo y la intensidad de estimulación de 75 dB SPL.

Procedimiento de estimulación: Los tonos se administraron a los participantes en forma aleatoria a través del sistema de estimulación "MindTracer 2.0" de NEURONIC SA, en un local de registro en penumbras, con bajo nivel de ruido ambiental, previa calibración por expertos del departamento de fono-audiología del CNC a todos los dispositivos utilizados al efecto.

Los participantes fueron previamente entrenados para realizar un conteo en silencio de los tonos infrecuentes y reportar el número total de ellos al final de la tarea, así debían tener una exactitud mayor del 90% para que el estudio fuera aceptado. Los estudios se realizaron con el participante sentado confortablemente, con la cabeza apoyada, y la vista fija en un punto situado en el centro de una pantalla a 65 cm del plano visual del sujeto, para disminuir los artefactos de parpadeo y evitar somnolencia. Los participantes debían acudir al estudio en horas de la mañana después de alimentarse, y eran instruidos para escuchar atentamente a los 100 tonos aplicados binauralmente mediante audífonos TDK.

Obtención de los PREs N200 y P300: Para la obtención, edición y análisis de los PREs se utilizó el sistema neurométrico "EP Workstation", implementado en un equipo MEDICID IV de NEURONIC SA. Para la adquisición de la actividad eléctrica cerebral se colocaron 19 electrodos de superficie (discos de plata clorada - Ag/AgCL-) dispuestos sobre el cuero cabelludo según el sistema internacional para la colocación de electrodos (10/20). Las impedancias se mantuvieron por debajo de cinco k Ω . Se utilizaron como referencias dos electrodos colocados en ~~ambos~~ ^{ambos} lados de las orejas, cortocircuitados en el panel de entrada. Se emplearon dos derivaciones bipolares para monitorear los movimientos horizontales y verticales de los globos oculares (Electro-oculograma - EOG).

Para eliminar del registro los componentes de frecuencia no deseados, se utilizó un filtro digital pasa-banda entre 0,5 y 30 Hz (-3 dB). Las señales se muestrearon a 200 Hz. Los segmentos de actividad eléctrica se obtuvieron 200 ms antes y 800 ms después de presentado el estímulo y las correcciones de la línea de base se refirieron a un intervalo entre -100 y 0 ms. Todos los segmentos de electroencefalograma (EEG) fueron sujetos a un criterio de rechazo de artefactos de $\pm 100 \mu V$

desde -100 hasta 800 ms, así se eliminaron los segmentos con exceso de actividad eléctrica muscular y otras actividades no estacionarias.

La rectificación de tendencias lineales, permitió la corrección de cada segmento de EEG a partir del ajuste de los valores de voltaje por una regresión lineal. Mediante inspección visual del EOG se rechazaron los segmentos con artefactos de parpadeo y movimientos oculares. Por último se promediaron todos los segmentos electroencefalográficos libres de artefactos para la obtención de los PREs. Los potenciales se promediaron separadamente para cada condición experimental (frecuente e infrecuente).

Análisis de los PREs N200 y P300: Se midieron las latencias y amplitudes de los componentes de los PREs en las 19 derivaciones para ambas condiciones de estimulación (frecuente e infrecuente). Las latencias al pico se corresponden con el tiempo transcurrido entre que se aplica el estímulo y que aparece el pico máximo obtenido en cada componente. Las amplitudes de los componentes de los PREs se midieron desde la línea de base calculada con los 100 ms que preceden al estímulo hasta el pico máximo o mínimo del componente. Para la obtención del potencial diferencia se restó el PREs obtenido con el estímulo infrecuente al del obtenido con el frecuente y se obtuvieron los sub-componentes N2a y N2b. A continuación se detallan cada una de las mediciones realizadas:

Para los PREs obtenidos con el estímulo frecuente y con el infrecuente:

- El componente **N100**: Identificado como el máximo pico negativo entre 75 - 130 ms después de aplicado el estímulo.
- El componente **P200**: Identificado como el máximo pico positivo que sigue al componente N100, ocurrido entre 140 - 260 ms después de aplicado el estímulo.

Para los PREs obtenidos con el estímulo infrecuente se evaluaron además:

- El componente **N200**: Identificado como el máximo pico negativo entre 180 - 280 ms después de aplicado el estímulo.
- El componente **P300**: Identificado como el máximo pico positivo entre 260 - 450 ms después de aplicado el estímulo.

Para el potencial diferencia se evaluaron:

- El componente **N2a**: Identificado como el máximo pico negativo entre 50 - 160 ms. Su amplitud media se obtuvo entre estas dos latencias.
- El componente **N2b**: Identificado como el máximo pico negativo entre 160-280 ms. Su amplitud media se obtuvo entre estas dos latencias.

Análisis estadístico: Los cálculos estadísticos se realizaron sobre los valores de los potenciales individuales de cada sujeto. Se analizó la distribución de las variables amplitud y latencia en cada uno de los componentes para los tres grupos estudiados. En el análisis conductual de la tarea se utilizó una prueba *t*, y se compararon los probandos y sus familiares con el grupo control.

Para explorar las diferencias de amplitud en cada uno los componentes (N100, P200, N200, P300, N2a y N2b) entre los tres grupos, se realizaron varios análisis de varianza para medidas repetidas (ANOVA_{mr}) sobre los valores de voltaje obtenidos en las ventanas de tiempo prefijadas para cada componente en el acápite "Análisis de los PREs". Se incluyó un factor entre-sujetos: Grupos (controles, familiares y probandos) y un factor intra-sujeto: Sitios de registros (19 derivaciones del sistema 10/20). Se aplicó el procedimiento de "Greenhouse-Geisser", siempre que fue necesario, para mitigar violaciones en la esfericidad de los datos (Keselman y Rogan, 1980) ¹³⁵. Los valores de *p* se determinaron después de ajustar los grados de libertad con este procedimiento. Para evaluar

diferencias específicas, se realizaron análisis de varianza (ANOVA) adicionales y comparaciones planificadas.

Siempre que existieron efectos de interacción entre el grupo y el electrodo (3-Grupo X 19-Electrodos) en el análisis realizado sobre los valores crudos de amplitud, se realizó un nuevo ANOVA con los valores del vector de normalización de los datos para evitar asumir resultados falsos positivos (acorde con la metodología propuesta por McCarthy y Wood ,1995) ¹³⁶. Si terminado este procedimiento, se confirmaba el efecto de interacción, entonces los datos eran sometidos a un segundo ANOVA para especificar las diferencias topográficas, en el que se definieron e incluyeron Regiones de Interés (ROIs) ¹³⁷ como un nuevo factor intra-sujeto.

Las ROIs definidas para el análisis del componente N200 son las siguientes [Frontal: (posiciones F7, F3, Fz, F4 y F8) contra Parietal: (posiciones T5, P3, Pz, P4 y T6); e Izquierdo: (posiciones F7, F3, C3, P3 y T5) contra Derecho: (posiciones F8, F4, C4, P4 y T6)].

Se realizó un ANOVA para evaluar las diferencias topográficas de lateralización de la P300 en regiones temporo-parietales entre los tres grupos (McCarley, 2007) ^{33,95}, así se distinguieron, Grupos: (controles, familiares y probandos), Hemisferios: izquierdo y derecho (posiciones T3, T5 contra T4, T6) y Regiones: temporal (posiciones T3, T4) y temporo-parietal (posiciones T5, T6). Este procedimiento se realizó después de la normalización de los datos, para poder controlar el efecto de la amplitud de las señales ¹³⁶.

Para establecer las posibles diferencias en el análisis de latencia, se realizaron ANOVA sobre los valores de latencia obtenidos en todos los componentes estudiados para las 19 derivaciones entre los tres grupos.

II. Tarea de emparejamiento semántico para la obtención del PREs N400

Estímulo: Se utilizaron 342 pares de figuras extraídas del paquete Snodgrass standardized pictures, con un tamaño aproximado de ocho cm. de alto por ocho cm de ancho (líneas negras con fondo blanco). Las líneas negras de los dibujos ocupan un tercio del fondo y están equilibradas en tamaño. Las figuras subtienden un ángulo visual vertical y horizontal de aproximadamente 4,6°. La mitad de los estímulos están formados por parejas de figuras con asociación semántica entre ellas (estímulos congruentes) y el otro 50% de los estímulos está constituido por parejas de figuras no asociadas semánticamente entre sí (estímulos incongruentes) (ver Figura 1).

Procedimiento de estimulación: Los estímulos se presentaron secuencialmente en orden aleatorio. Los sujetos tenían que observar cada par de figuras y luego responder. Las figuras nunca se repitieron dentro de la lista y los participantes debían discriminar entre parejas de figuras congruentes e incongruentes, al responder con las teclas del mouse. El registro del EEG fue sincronizado con el inicio de presentación de las figuras.

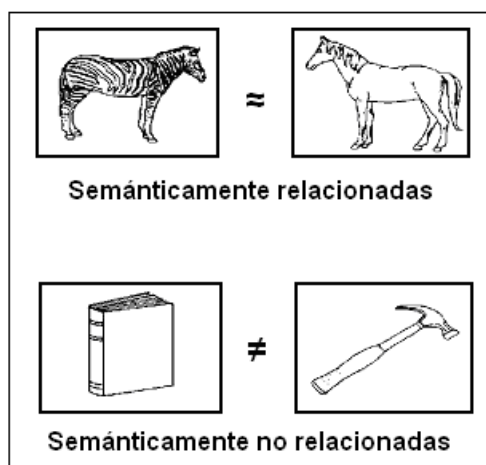


Figura 1. Ejemplo de pares de figuras congruentes e incongruentes utilizados en la tarea N400.

El estímulo fue presentado en el orden siguiente: Cada ensayo comenzó con una señal visual de aviso (XXX), que estaba presente hasta que el participante presionaba la barra espaciadora del

teclado para iniciar el ensayo; posteriormente se presentó la primera figura durante un segundo, seguida por un oscurecimiento de la pantalla de 200 ms de duración y después la segunda figura durante otro segundo. Luego la pantalla permaneció en negro hasta que el participante evaluó las dos figuras como congruentes (click izquierdo) o incongruente (click derecho) entre sí. El intervalo inter-ensayo fue de 3000 ms después de la respuesta.

Los participantes fueron evaluados durante una sesión experimental simple, mientras se mantenían confortablemente sentados en un sillón de registro a 65 cm de la pantalla del monitor. Siempre fueron entrenados para evitar movimientos y parpadeo durante la presentación de las figuras y podían administrar una pausa si era necesario.

Obtención del PREs N400: Este procedimiento coincide con el utilizado para la obtención de los PREs N200 y P300, por ello sólo se hará salvedad de pequeñas diferencias. Se eliminaron del análisis los segmentos de EEG pertenecientes a las respuestas incorrectas de cada participante (se excluyó 1,8% de ensayos). Por último se promediaron todos los segmentos libres de artefactos para la obtención de los PREs en cada una de las condiciones de estimulación (congruente e incongruente).

Análisis del PREs N400: Basado en la teoría de detección de señales se realizó un análisis conductual del desempeño de los participantes en la realización de la tarea. Se emplearon las medidas d' , logaritmo de β y el porcentaje de errores cometidos (Swets, 1964) ¹³⁸. El uso de d' permitió una valoración de la exactitud del desempeño de cada sujeto en la tarea al evitar contaminación por variaciones en los criterios (respuestas viciadas) y se calculó con la siguiente fórmula: $d' = 0,6 \times \log [(PA \times (1 - PFA)) / (PFA \times (1 - PA))]$, donde PA es la probabilidad de aciertos y PFA es la probabilidad de falsas alarmas.

En el análisis del inicio de latencia de los PREs N400 se utilizó la prueba de las permutaciones (Blair y Karniski, 1993) ¹³⁹ implementada en el sistema neurométrico "EP Workstation". Esta prueba es de distribución libre y no depende de la estructura de correlación, permite obtener un valor exacto de probabilidad para cualquier número de sujetos, puntos de tiempo y sitios de registro, y controla de esta forma el error tipo I. Esta opción fue utilizada para estimar la latencia de inicio del componente N400 en cada sujeto, se contrastó cada ensayo simple asociado con el estímulo congruente, así como los asociados con el incongruente.

Para el resto del análisis fuera de línea del EEG se utilizaron herramientas del EEGLAB Matlab (2004) ¹⁴⁰. Los valores de amplitud promedio de los PREs N400 fueron calculados para cada uno de los participantes, en ambas condiciones de estimulación, a partir de los valores de voltaje en una ventana de tiempo prefijada entre 350 - 550 ms. Estos valores de amplitud se midieron con respecto al promedio de amplitud de la ventana pre-estímulo correspondiente a cada PREs.

Para analizar la distribución topográfica del PREs N400 se utilizaron los valores de amplitud del efecto N400 (diferencia de amplitud entre la N400 obtenida con el estímulo incongruente y la obtenida con el congruente).

Análisis estadístico: En el análisis del inicio de latencia del PREs N400 se contrastó cada ensayo simple asociado con el estímulo congruente, así como los asociados con el incongruente. Las diferencias significativas ($p < 0.001$) entre estímulos congruentes e incongruentes para cada sujeto fueron sometidas a un ANOVA con un factor entre-sujetos (Grupo) y un factor intra-sujeto (inicio de latencia).

Para explorar las diferencias de amplitud del componente N400 entre los tres grupos, se realizó un ANOVA sobre los valores de voltaje, que incluyó un factor entre-sujetos: Grupos (controles, familiares y probandos) y dos factores intra-sujeto: Condición (congruente e incongruente) y Sitios de

registros (19 derivaciones del sistema 10/20). El procedimiento de Greenhouse-Geisser se aplicó, siempre que fue necesario, para mitigar violaciones en la esfericidad de los datos ¹³⁵. ANOVA adicionales y contrastes planificados se realizaron para evaluar diferencias específicas.

Con el objetivo de determinar la distribución topográfica de la N400 se realizó un ANOVA con un factor entre-sujetos: Grupo (controles, familiares y probandos) y dos factores intra-sujeto: Hemisferio (sitios del hemisferio cerebral derecho contra los del hemisferio izquierdo), y otros cuatro niveles intra-sujeto (ROI): Anterior Izquierdo (Fp1, F3, F7); Anterior Derecho (Fp2, F4, F8); Posterior Izquierdo (P3, T5, O1) y Posterior Derecho (P4, T6, O2) (según Oken y Chiappa, 1986) ¹³⁷. Se colapsaron grupos de tres electrodos dentro de cada región, con el objetivo de evitar la pérdida de poder estadístico. Para este análisis se seleccionó la latencia al pico máximo de la N400 en Cz (401 ms).

Los procedimientos estadísticos fueron realizados sobre los valores de amplitud del efecto N400, para controlar el efecto de la misma, los datos fueron previamente normalizados con el método propuesto por McCarthy y Wood (1995)¹³⁶. Se realizaron contrastes planificados (*F test*) para comparar todos los sitios de registro del hemisferio izquierdo contra los del hemisferio derecho, entre los tres grupos estudiados. Los valores de *p* se determinaron después de ajustar los grados de libertad.

III. Tarea ANT para explorar redes neurales de la atención en la esquizofrenia

Para explorar las redes neurales de la atención se programó un sistema de estimulación, tomando como referencia la metodología propuesta por Posner y col. ^{114 -116}.

Estímulo: Este ANT es una combinación de la tarea de orientación espacial de señales y de la tarea del flanco (flanker), que contiene tres bloques experimentales con 60 ensayos cada uno y 12 condiciones en total (cuatro niveles de señal por tres niveles del estímulo blanco). El estímulo está

formado por una fila de cinco flechas en sentido horizontal ($\rightarrow\rightarrow\rightarrow\rightarrow\rightarrow$), y el participante en la tarea debe responder la dirección en que apunta la flecha del centro -el blanco- ($\rightarrow\rightarrow\underline{\rightarrow}\rightarrow\rightarrow$). Si la flecha central apunta en la misma dirección del resto se considera una condición congruente ($\rightarrow\rightarrow\underline{\rightarrow}\rightarrow\rightarrow$), y si esta flecha central apunta en dirección opuesta al resto de las flecha estamos en presencia de la condición incongruente ($\rightarrow\rightarrow\underline{\leftarrow}\rightarrow\rightarrow$). Existe otra condición nombrada como neutra, donde se presenta una sola flecha (\rightarrow ó \leftarrow), que puede apuntar a la derecha o hacia la izquierda.

Manipulaciones del estímulo en la tarea:

1. El estímulo no se presentaba en una localización fija: Podía aparecer por encima o por debajo del punto de fijación, por consiguiente, para identificar la dirección del estímulo blanco, probablemente el participante en la tarea debía cambiar su atención hacia arriba o hacia abajo en busca de la flecha.
2. Variaciones en la condición de la señal: El estímulo puede ser precedido o no por una señal orientadora (asterisco *). Si es precedido por ella, se denomina -condición con señal-, por el contrario, en su ausencia recibe el nombre de -condición sin señal-. Si aparece la señal, esta puede presentarse en el centro del punto de fijación (señal central) o por encima o por debajo del punto de fijación, en la localización donde aparecerá el estímulo flecha (señal espacial) y en una tercera condición la señal aparecerá simultáneamente por encima y por debajo del punto de fijación (doble señal). Consecuentemente, al aparecer la señal espacial el participante podrá predecir con precisión donde ocurrirá el estímulo, mientras que en las condiciones señal central o doble señal el sujeto no dispone de información sobre el sitio preciso donde aparecerá el estímulo.

Procedimiento de estimulación. El experimento fue aplicado a los participantes en una habitación aislada. En una microcomputadora IBM se controló la presentación de los estímulos y se recogió el resultado de las respuestas.

Los participantes observaban la pantalla del monitor a una distancia de 65 cm. Los ensayos fueron presentados en orden aleatorio. En cada ensayo ANT, el sujeto debía mirar fijamente al centro de la pantalla y esperar por la aparición del estímulo. Previamente eran entrenados para responder con la mayor brevedad y precisión posible la dirección en que apuntaba la flecha central del arreglo presentado (derecha o izquierda); para ello debían utilizar las teclas derecha (→) e izquierda (←) del teclado. Una sesión entera de trabajo duraba aproximadamente 23 minutos. En el curso de la tarea se recogieron los tiempos de reacción de todas las condiciones presentadas.

Cada ensayo comenzó con la presentación de un punto de fijación en el centro de la pantalla por un intervalo de tiempo aleatorio entre 400 y 1600 ms. Después, en algunos ensayos aparecía durante 100 ms la señal de alerta (*). Luego que desaparecía esta señal se presentaba por segunda vez el punto de fijación por 400 ms. Seguidamente aparecían juntos el estímulo blanco y la información contextual o solamente el estímulo blanco. Estos estímulos eran mostrados hasta que el sujeto respondía, con un tiempo máximo de presentación de 1700 ms, luego de este tiempo si no respondía el ensayo se decretaba no valido.

Colección de los datos y análisis estadístico: Sólo se consideraron validos los tiempos de reacción de las respuestas que ocurrían entre 200 y 1700 ms. Las respuestas ejecutadas antes o después de este tiempo se contaron como errores y se evaluaron de 0. El análisis de los TR se basó solamente en las respuestas correctas. Las medias de los TR se calcularon para cada una de las 12 condiciones de la prueba. La eficiencia de cada una de las redes neurales de la atención se calculó a partir de los TR por la siguiente metodología.

Eficiencia de la alerta = (media del TR de la condición sin señal) – (media del TR de la condición doble señal).

Eficiencia de la orientación = (media del TR de la condición con señal central) – (media del TR de la condición señal espacial). En ambas condiciones el sujeto es alertado, pero solamente en la condición con señal espacial se proporciona la información necesaria para orientarse en busca del estímulo.

Eficiencia del control ejecutivo = (media del TR de la condición incongruente) – (media del TR de la condición congruente).

Las medidas de proporción de la alerta, de la orientación y del control ejecutivo se calcularon al dividir el valor de cada una por el promedio de la media del TR del ANT, de acuerdo con Wang y col. (2007) ¹¹⁷.

Análisis estadístico: Para la exploración de los datos del TR se realizó un ANOVAmr, que incluyó un factor entre-sujetos: Grupo (probandos, familiares y controles) y dos factores intra-sujeto: Condición de la señal (no señal, señal central, doble señal y señal espacial) y el Tipo de contexto (neutral, congruente e incongruente). Para el análisis del efecto de la señal se realizó un ANOVA entre controles, probandos y familiares, según el plan de análisis primario. Con el objetivo de evaluar el efecto del contexto se realizó otro ANOVA entre los tres grupos. Para evitar violaciones en la esfericidad de los datos, siempre que los grados de libertad se excedieron de dos, se aplicó la corrección de Greenhouse–Geisser y se utilizó la *p* corregida ¹³⁵. Para realizar comparaciones más precisas (efecto del contexto contra grupo) se utilizó la prueba de fisher-LSD, con correcciones de Bonferroni.

El análisis de las correlaciones entre las diferentes redes neurales de la atención se evaluó con el producto para análisis de correlación de Pearson. Para los ANOVA se utilizó un nivel de significación de ($p < 0.05$) y para los análisis de correlación se utilizaron niveles de significación más restrictivos ($p < 0.01$).

Conclusiones del capítulo

En este capítulo se describen todos los elementos metodológicos diseñados en la investigación, para la consecución de los objetivos y la confirmación de la hipótesis planteada. Primeramente, se establecen los criterios para el diagnóstico de esquizofrenia, seguido por la metodología utilizada en el estudio familiar y además se precisan los criterios de inclusión y exclusión para la conformación de la muestra. También se detallan las herramientas utilizadas y los métodos empleados para la obtención de los PREs y se conceptualizan las variables analizadas en cada uno de ellos. Finalmente se precisan los análisis estadísticos realizados para demostrar las diferencias entre los grupos y evaluar el cumplimiento o no del criterio de asociación familiar de los endofenotipos, dado por la presencia del marcador biológico en una proporción mayor en los familiares sanos de los probandos al ser comparados con la población general. Así, los marcadores que cumplieron con esta condición fueron propuestos como posibles endofenotipos para la esquizofrenia.

CAPÍTULO II. MATERIAL Y MÉTODOS

Existen suficientes evidencias científicas que demuestran un riesgo elevado para la esquizofrenia en los familiares de primer grado de los probandos esquizofrénicos en comparación con la población general, lo que sugiere un carácter familiar en la enfermedad ^{43,49,61,68}. Los estudios con familias permiten separar los subgrupos etiológicamente homogéneos en la esquizofrenia, ayudan a eliminar los subgrupos de causa no genética y pueden esclarecer los factores etiológicos que contribuyen a la expresión fenotípica de la enfermedad ^{79,80, 81,83,111}. Por ello, se decidió realizar un estudio familiar en esquizofrenia, para demostrar la presencia de endofenotipos psicofisiológicos en familias con esquizofrenia múltiplex. El objetivo de este capítulo es describir la metodología seguida en este estudio.

Procedimientos y etapas de la investigación

Diagnóstico: Para realizar el diagnóstico clínico de esquizofrenia se utilizó la versión en español del Cuestionario para la Evaluación Clínica en Neuropsiquiatría, Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN) ¹³⁰, los criterios del Manual de Diagnóstico y Estadísticas para Enfermedades Psiquiátricas (DSM-IV) ¹ y de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) ¹³¹. Los diagnósticos se generaron con la Parte II del PSE-10 y el programa computarizado "Catego 5" ¹³¹. Además, se aplicó una encuesta clínica global que recoge datos generales del paciente con interés para el estudio y escalas clínicas psicopatológicas específicas para la esquizofrenia: Escala de Síntomas Positivos y Negativos de la Esquizofrenia (PANSS) ¹³² y la Escala de Evaluación de Anomalías Perceptuales (SIAPA) ¹³³.

Estudio familiar: Cuatro expertos en psiquiatría aplicaron la entrevista Family Interviews for Genetic Studies (FIGS), desarrollada por el personal del "Programa para Estudios Genéticos de la Esquizofrenia y Trastornos Bipolares", del National Institute of Mental Health de Estados Unidos, (NIMH), 1999. Esta entrevista familiar para estudios genéticos (FIGS) permite reunir información diagnóstica sobre familias incluidas en estudios genéticos de esquizofrenia. Los árboles genealógicos se construyeron antes de aplicar este instrumento y se revisaron con dos informantes. Si además del probando se encontraron más casos de esquizofrenia en una familia, esta fue identificada como una familia con Esquizofrenia Multiplex (EM) y se aceptó en el estudio.

Posteriormente se hacen preguntas generales para tamizar a todos los familiares conocidos y basado en las respuestas, se administran las hojas de perfil y las listas de síntomas (depresión, manía, alcohol y abusos de drogas, psicosis, trastornos de personalidad esquizoide, paranoide y

esquizotípico). Los familiares incluidos no fueron encontrados positivos en ninguna de las listas de síntomas del FIGS.

Población objeto de estudio: En el estudio familiar se incluyeron 60 familias con EM, constituidas por un probando o caso propósito con esquizofrenia paranoide y tres familiares de primera línea no concordantes para esquizofrenia (los dos padres y un hermano), además de un grupo control integrado por 120 sujetos sanos según los criterios de la escala de normalidad (Anexo 1). Las familias proceden de los centros de salud mental de Ciudad de La Habana y el grupo control del CNC y del CIGB. Así quedaron constituidos tres grupos de estudio: Grupo de probandos, Grupo de familiares y Grupo de controles.

Criterios de inclusión y exclusión: Los probandos incluidos en el estudio son pacientes con esquizofrenia paranoide, medicados con neurolépticos típicos que en el momento del estudio se encontraban fuera del episodio activo de psicosis y libres de tratamiento con sustancias que interfieren con la neuro-cognición. Se excluyeron los pacientes con otros tipos clínicos de esquizofrenia o con esquizofrenia paranoide que sostenían tratamiento psicofarmacológico con neurolépticos atípicos o con ambos tipos de neurolépticos.

Además se excluyeron los familiares y controles que presentaban algún síntoma o enfermedad psiquiátrica, enfermedades neurológicas, historia de traumatismo o lesión cerebral de cualquier etiología, consumo de drogas o medicamentos que afectan las funciones cognitivas, historia de uso o adicciones a drogas, consumo de neurolépticos y defectos corporales motores.

En cada experimento se incluyeron sólo los resultados de los PREs y del ANT que cumplieron con los criterios metodológicos establecidos para su obtención y que permitieron parear los grupos para realizar comparaciones adecuadas desde el punto de vista cognitivo. Mediante el inventario de manualidad de Edimburgo Edinburgh Handedness Inventory¹³⁴ se garantizó la manualidad derecha

de todos los participantes, que además presentaron audición y visión normal o corregida y aceptaron y firmaron los términos del consentimiento informado para ser incluidos en el estudio (Anexos 2 y 3).

Posteriormente se aplicaron los paradigmas de estimulación para la obtención de los PREs N200, P300, N400 y el ANT para la exploración de las redes neurales de la atención en todos los participantes.

Paradigmas de estimulación

I. Tarea Oddball auditiva para la obtención de los PREs N200 y P300

Estímulo: Los PREs auditivos se obtuvieron con un paradigma oddball, constituido por un tono infrecuente o target (2000 Hz, probabilidad=.20) que era presentado entre tonos frecuentes o nontarget (1000 Hz, probabilidad=.80). La duración total del tono fue de 90 ms con un tiempo de subida y bajada de cinco ms. El intervalo inter-estímulo fue de $1,7 \pm 0,1$ segundo y la intensidad de estimulación de 75 dB SPL.

Procedimiento de estimulación: Los tonos se administraron a los participantes en forma aleatoria a través del sistema de estimulación "MindTracer 2.0" de NEURONIC SA, en un local de registro en penumbras, con bajo nivel de ruido ambiental, previa calibración por expertos del departamento de fono-audiología del CNC a todos los dispositivos utilizados al efecto.

Los participantes fueron previamente entrenados para realizar un conteo en silencio de los tonos infrecuentes y reportar el número total de ellos al final de la tarea, así debían tener una exactitud mayor del 90% para que el estudio fuera aceptado. Los estudios se realizaron con el participante sentado confortablemente, con la cabeza apoyada, y la vista fija en un punto situado en el centro de una pantalla a 65 cm del plano visual del sujeto, para disminuir los artefactos de parpadeo y evitar somnolencia. Los participantes debían acudir al estudio en horas de la mañana después de

alimentarse, y eran instruidos para escuchar atentamente a los 100 tonos aplicados biauralmente mediante audífonos TDK.

Obtención de los PREs N200 y P300: Para la obtención, edición y análisis de los PREs se utilizó el sistema neurométrico "EP Workstation", implementado en un equipo MEDICID IV de NEURONIC SA. Para la adquisición de la actividad eléctrica cerebral se colocaron 19 electrodos de superficie (discos de plata clorada - Ag/AgCL-) dispuestos sobre el cuero cabelludo según el sistema internacional para la colocación de electrodos (10/20). Las impedancias se mantuvieron por debajo de cinco k Ω . Se utilizaron como referencias dos electrodos colocados en ambos lóbulos de las orejas, cortocircuitados en el panel de entrada. Se emplearon dos derivaciones bipolares para monitorear los movimientos horizontales y verticales de los globos oculares (Electro-oculograma - EOG).

Para eliminar del registro los componentes de frecuencia no deseados, se utilizó un filtro digital pasa-banda entre 0,5 y 30 Hz (-3 dB). Las señales se muestrearon a 200 Hz. Los segmentos de actividad eléctrica se obtuvieron 200 ms antes y 800 ms después de presentado el estímulo y las correcciones de la línea de base se refirieron a un intervalo entre -100 y 0 ms. Todos los segmentos de electroencefalograma (EEG) fueron sujetos a un criterio de rechazo de artefactos de ± 100 μ V desde -100 hasta 800 ms, así se eliminaron los segmentos con exceso de actividad eléctrica muscular y otras actividades no estacionarias.

La rectificación de tendencias lineales, permitió la corrección de cada segmento de EEG a partir del ajuste de los valores de voltaje por una regresión lineal. Mediante inspección visual del EOG se rechazaron los segmentos con artefactos de parpadeo y movimientos oculares. Por último se promediaron todos los segmentos electroencefalográficos libres de artefactos para la obtención de

los PREs. Los potenciales se promediaron separadamente para cada condición experimental (frecuente e infrecuente).

Análisis de los PREs N200 y P300: Se midieron las latencias y amplitudes de los componentes de los PREs en las 19 derivaciones para ambas condiciones de estimulación (frecuente e infrecuente). Las latencias al pico se corresponden con el tiempo transcurrido entre que se aplica el estímulo y que aparece el pico máximo obtenido en cada componente. Las amplitudes de los componentes de los PREs se midieron desde la línea de base calculada con los 100 ms que preceden al estímulo hasta el pico máximo o mínimo del componente. Para la obtención del potencial diferencia se restó el PREs obtenido con el estímulo infrecuente al del obtenido con el frecuente y se obtuvieron los sub-componentes N2a y N2b. A continuación se detallan cada una de las mediciones realizadas:

Para los PREs obtenidos con el estímulo frecuente y con el infrecuente:

- El componente **N100**: Identificado como el máximo pico negativo entre 75 - 130 ms después de aplicado el estímulo.
- El componente **P200**: Identificado como el máximo pico positivo que sigue al componente N100, ocurrido entre 140 - 260 ms después de aplicado el estímulo.

Para los PREs obtenidos con el estímulo infrecuente se evaluaron además:

- El componente **N200**: Identificado como el máximo pico negativo entre 180 - 280 ms después de aplicado el estímulo.
- El componente **P300**: Identificado como el máximo pico positivo entre 260 - 450 ms después de aplicado el estímulo.

Para el potencial diferencia se evaluaron:

- El componente **N2a**: Identificado como el máximo pico negativo entre 50 - 160 ms. Su amplitud media se obtuvo entre estas dos latencias.
- El componente **N2b**: Identificado como el máximo pico negativo entre 160–280 ms. Su amplitud media se obtuvo entre estas dos latencias.

Análisis estadístico: Los cálculos estadísticos se realizaron sobre los valores de los potenciales individuales de cada sujeto. Se analizó la distribución de las variables amplitud y latencia en cada uno de los componentes para los tres grupos estudiados. En el análisis conductual de la tarea se utilizó una prueba *t*, y se compararon los probandos y sus familiares con el grupo control.

Para explorar las diferencias de amplitud en cada uno los componentes (N100, P200, N200, P300, N2a y N2b) entre los tres grupos, se realizaron varios análisis de varianza para medidas repetidas (ANOVA_{mr}) sobre los valores de voltaje obtenidos en las ventanas de tiempo prefijadas para cada componente en el acápite "Análisis de los PREs". Se incluyó un factor entre-sujetos: Grupos (controles, familiares y probandos) y un factor intra-sujeto: Sitios de registros (19 derivaciones del sistema 10/20). Se aplicó el procedimiento de "Greenhouse-Geisser", siempre que fue necesario, para mitigar violaciones en la esfericidad de los datos (Keselman y Rogan, 1980) ¹³⁵. Los valores de *p* se determinaron después de ajustar los grados de libertad con este procedimiento. Para evaluar diferencias específicas, se realizaron análisis de varianza (ANOVA) adicionales y comparaciones planificadas.

Siempre que existieron efectos de interacción entre el grupo y el electrodo (3-Grupo X 19-Electrodos) en el análisis realizado sobre los valores crudos de amplitud, se realizó un nuevo ANOVA con los valores del vector de normalización de los datos para evitar asumir resultados falsos positivos (acorde con la metodología propuesta por McCarthy y Wood ,1995) ¹³⁶. Si terminado este procedimiento, se confirmaba el efecto de interacción, entonces los datos eran sometidos a un

segundo ANOVA para especificar las diferencias topográficas, en el que se definieron e incluyeron Regiones de Interés (ROIs)¹³⁷ como un nuevo factor intra-sujeto.

Las ROIs definidas para el análisis del componente N200 son las siguientes [Frontal: (posiciones F7, F3, Fz, F4 y F8) contra Parietal: (posiciones T5, P3, Pz, P4 y T6); e Izquierdo: (posiciones F7, F3, C3, P3 y T5) contra Derecho: (posiciones F8, F4, C4, P4 y T6)].

Se realizó un ANOVA para evaluar las diferencias topográficas de lateralización de la P300 en regiones temporo-parietales entre los tres grupos (McCarley, 2007)^{33,95}, así se distinguieron, Grupos: (controles, familiares y probandos), Hemisferios: izquierdo y derecho (posiciones T3, T5 contra T4, T6) y Regiones: temporal (posiciones T3, T4) y temporo-parietal (posiciones T5, T6). Este procedimiento se realizó después de la normalización de los datos, para poder controlar el efecto de la amplitud de las señales¹³⁶.

Para establecer las posibles diferencias en el análisis de latencia, se realizaron ANOVA sobre los valores de latencia obtenidos en todos los componentes estudiados para las 19 derivaciones entre los tres grupos.

II. Tarea de emparejamiento semántico para la obtención del PREs N400

Estímulo: Se utilizaron 342 pares de figuras extraídas del paquete Snodgrass standardized pictures, con un tamaño aproximado de ocho cm. de alto por ocho cm de ancho (líneas negras con fondo blanco). Las líneas negras de los dibujos ocupan un tercio del fondo y están equilibradas en tamaño. Las figuras subtienden un ángulo visual vertical y horizontal de aproximadamente 4,6°. La mitad de los estímulos están formados por parejas de figuras con asociación semántica entre ellas (estímulos congruentes) y el otro 50% de los estímulos está constituido por parejas de figuras no asociadas semánticamente entre sí (estímulos incongruentes) (ver Figura 1).

Procedimiento de estimulación: Los estímulos se presentaron secuencialmente en orden aleatorio. Los sujetos tenían que observar cada par de figuras y luego responder. Las figuras nunca se repitieron dentro de la lista y los participantes debían discriminar entre parejas de figuras congruentes e incongruentes, al responder con las teclas del mouse. El registro del EEG fue sincronizado con el inicio de presentación de las figuras.

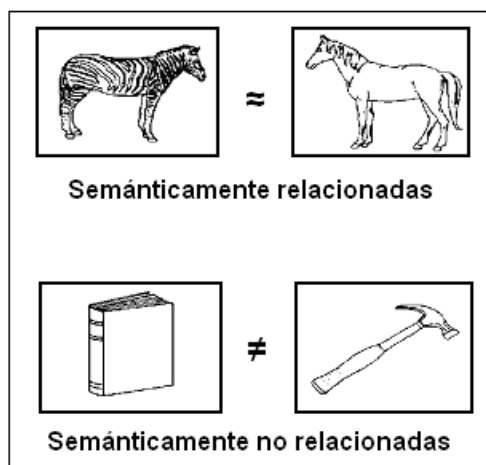


Figura 1. Ejemplo de pares de figuras congruentes e incongruentes utilizados en la tarea N400.

El estímulo fue presentado en el orden siguiente: Cada ensayo comenzó con una señal visual de aviso (XXX), que estaba presente hasta que el participante presionaba la barra espaciadora del teclado para iniciar el ensayo; posteriormente se presentó la primera figura durante un segundo, seguida por un oscurecimiento de la pantalla de 200 ms de duración y después la segunda figura durante otro segundo. Luego la pantalla permaneció en negro hasta que el participante evaluó las dos figuras como congruentes (click izquierdo) o incongruente (click derecho) entre sí. El intervalo inter-ensayo fue de 3000 ms después de la respuesta.

Los participantes fueron evaluados durante una sesión experimental simple, mientras se mantenían confortablemente sentados en un sillón de registro a 65 cm de la pantalla del monitor. Siempre

fueron entrenados para evitar movimientos y parpadeo durante la presentación de las figuras y podían administrar una pausa si era necesario.

Obtención del PREs N400: Este procedimiento coincide con el utilizado para la obtención de los PREs N200 y P300, por ello sólo se hará salvedad de pequeñas diferencias. Se eliminaron del análisis los segmentos de EEG pertenecientes a las respuestas incorrectas de cada participante (se excluyó 1,8% de ensayos). Por último se promediaron todos los segmentos libres de artefactos para la obtención de los PREs en cada una de las condiciones de estimulación (congruente e incongruente).

Análisis del PREs N400: Basado en la teoría de detección de señales se realizó un análisis conductual del desempeño de los participantes en la realización de la tarea. Se emplearon las medidas d' , logaritmo de β y el porcentaje de errores cometidos (Swets, 1964) ¹³⁸. El uso de d' permitió una valoración de la exactitud del desempeño de cada sujeto en la tarea al evitar contaminación por variaciones en los criterios (respuestas viciadas) y se calculó con la siguiente fórmula: $d' = 0,6 \times \log [(PA \times (1 - PFA)) / (PFA \times (1 - PA))]$, donde PA es la probabilidad de aciertos y PFA es la probabilidad de falsas alarmas.

En el análisis del inicio de latencia de los PREs N400 se utilizó la prueba de las permutaciones (Blair y Karniski, 1993) ¹³⁹ implementada en el sistema neurométrico "EP Workstation". Esta prueba es de distribución libre y no depende de la estructura de correlación, permite obtener un valor exacto de probabilidad para cualquier número de sujetos, puntos de tiempo y sitios de registro, y controla de esta forma el error tipo I. Esta opción fue utilizada para estimar la latencia de inicio del componente N400 en cada sujeto, se contrastó cada ensayo simple asociado con el estímulo congruente, así como los asociados con el incongruente.

Para el resto del análisis fuera de línea del EEG se utilizaron herramientas del EEGLAB Matlab (2004) ¹⁴⁰. Los valores de amplitud promedio de los PREs N400 fueron calculados para cada uno de los participantes, en ambas condiciones de estimulación, a partir de los valores de voltaje en una ventana de tiempo prefijada entre 350 - 550 ms. Estos valores de amplitud se midieron con respecto al promedio de amplitud de la ventana pre-estímulo correspondiente a cada PREs.

Para analizar la distribución topográfica del PREs N400 se utilizaron los valores de amplitud del efecto N400 (diferencia de amplitud entre la N400 obtenida con el estímulo incongruente y la obtenida con el congruente).

Análisis estadístico: En el análisis del inicio de latencia del PREs N400 se contrastó cada ensayo simple asociado con el estímulo congruente, así como los asociados con el incongruente. Las diferencias significativas ($p < 0.001$) entre estímulos congruentes e incongruentes para cada sujeto fueron sometidas a un ANOVA con un factor entre-sujetos (Grupo) y un factor intra-sujeto (inicio de latencia).

Para explorar las diferencias de amplitud del componente N400 entre los tres grupos, se realizó un ANOVAmr sobre los valores de voltaje, que incluyó un factor entre-sujetos: Grupos (controles, familiares y probandos) y dos factores intra-sujeto: Condición (congruente e incongruente) y Sitios de registros (19 derivaciones del sistema 10/20). El procedimiento de Greenhouse-Geisser se aplicó, siempre que fue necesario, para mitigar violaciones en la esfericidad de los datos ¹³⁵. ANOVA adicionales y contrastes planificados se realizaron para evaluar diferencias específicas.

Con el objetivo de determinar la distribución topográfica de la N400 se realizó un ANOVA con un factor entre-sujetos: Grupo (controles, familiares y probandos) y dos factores intra-sujeto: Hemisferio (sitios del hemisferio cerebral derecho contra los del hemisferio izquierdo), y otros cuatro niveles intra-sujeto (ROI): Anterior Izquierdo (Fp1, F3, F7); Anterior Derecho (Fp2, F4, F8); Posterior

Izquierdo (P3, T5, O1) y Posterior Derecho (P4, T6, O2) (según Oken y Chiappa, 1986) ¹³⁷. Se colapsaron grupos de tres electrodos dentro de cada región, con el objetivo de evitar la pérdida de poder estadístico. Para este análisis se seleccionó la latencia al pico máximo de la N400 en Cz (401 ms).

Los procedimientos estadísticos fueron realizados sobre los valores de amplitud del efecto N400, para controlar el efecto de la misma, los datos fueron previamente normalizados con el método propuesto por McCarthy y Wood (1995)¹³⁶. Se realizaron contrastes planificados (*F test*) para comparar todos los sitios de registro del hemisferio izquierdo contra los del hemisferio derecho, entre los tres grupos estudiados. Los valores de *p* se determinaron después de ajustar los grados de libertad.

III. Tarea ANT para explorar redes neurales de la atención en la esquizofrenia

Para explorar las redes neurales de la atención se programó un sistema de estimulación, tomando como referencia la metodología propuesta por Posner y col. ¹¹⁴⁻¹¹⁶.

Estímulo: Este ANT es una combinación de la tarea de orientación espacial de señales y de la tarea del flanco (flanker), que contiene tres bloques experimentales con 60 ensayos cada uno y 12 condiciones en total (cuatro niveles de señal por tres niveles del estímulo blanco). El estímulo está formado por una fila de cinco flechas en sentido horizontal ($\rightarrow\rightarrow\rightarrow\rightarrow\rightarrow$), y el participante en la tarea debe responder la dirección en que apunta la flecha del centro -el blanco- ($\rightarrow\rightarrow\underline{\rightarrow}\rightarrow\rightarrow$). Si la flecha central apunta en la misma dirección del resto se considera una condición congruente ($\rightarrow\rightarrow\underline{\rightarrow}\rightarrow\rightarrow$), y si esta flecha central apunta en dirección opuesta al resto de las flechas estamos en presencia de la condición incongruente ($\rightarrow\rightarrow\underline{\leftarrow}\rightarrow\rightarrow$). Existe otra condición nombrada como neutra, donde se presenta una sola flecha (\rightarrow ó \leftarrow), que puede apuntar a la derecha o hacia la izquierda.

Manipulaciones del estímulo en la tarea:

1. El estímulo no se presentaba en una localización fija: Podía aparecer por encima o por debajo del punto de fijación, por consiguiente, para identificar la dirección del estímulo blanco, probablemente el participante en la tarea debía cambiar su atención hacia arriba o hacia abajo en busca de la flecha.

2. Variaciones en la condición de la señal: El estímulo puede ser precedido o no por una señal orientadora (asterisco *). Si es precedido por ella, se denomina -condición con señal-, por el contrario, en su ausencia recibe el nombre de -condición sin señal-. Si aparece la señal, esta puede presentarse en el centro del punto de fijación (señal central) o por encima o por debajo del punto de fijación, en la localización donde aparecerá el estímulo flecha (señal espacial) y en una tercera condición la señal aparecerá simultáneamente por encima y por debajo del punto de fijación (doble señal). Consecuentemente, al aparecer la señal espacial el participante podrá predecir con precisión donde ocurrirá el estímulo, mientras que en las condiciones señal central o doble señal el sujeto no dispone de información sobre el sitio preciso donde aparecerá el estímulo.

Procedimiento de estimulación. El experimento fue aplicado a los participantes en una habitación aislada. En una microcomputadora IBM se controló la presentación de los estímulos y se recogió el resultado de las respuestas.

Los participantes observaban la pantalla del monitor a una distancia de 65 cm. Los ensayos fueron presentados en orden aleatorio. En cada ensayo ANT, el sujeto debía mirar fijamente al centro de la pantalla y esperar por la aparición del estímulo. Previamente eran entrenados para responder con la mayor brevedad y precisión posible la dirección en que apuntaba la flecha central del arreglo presentado (derecha o izquierda); para ello debían utilizar las teclas derecha (→) e izquierda (←) del teclado. Una sesión entera de trabajo duraba aproximadamente 23 minutos. En el curso de la tarea se recogieron los tiempos de reacción de todas las condiciones presentadas.

Cada ensayo comenzó con la presentación de un punto de fijación en el centro de la pantalla por un intervalo de tiempo aleatorio entre 400 y 1600 ms. Después, en algunos ensayos aparecía durante 100 ms la señal de alerta (*). Luego que desaparecía esta señal se presentaba por segunda vez el punto de fijación por 400 ms. Seguidamente aparecían juntos el estímulo blanco y la información contextual o solamente el estímulo blanco. Estos estímulos eran mostrados hasta que el sujeto respondía, con un tiempo máximo de presentación de 1700 ms, luego de este tiempo si no respondía el ensayo se decretaba no valido.

Colección de los datos y análisis estadístico: Sólo se consideraron validos los tiempos de reacción de las respuestas que ocurrían entre 200 y 1700 ms. Las respuestas ejecutadas antes o después de este tiempo se contaron como errores y se evaluaron de 0. El análisis de los TR se basó solamente en las respuestas correctas. Las medias de los TR se calcularon para cada una de las 12 condiciones de la prueba. La eficiencia de cada una de las redes neurales de la atención se calculó a partir de los TR por la siguiente metodología.

Eficiencia de la alerta = (media del TR de la condición sin señal) – (media del TR de la condición doble señal).

Eficiencia de la orientación = (media del TR de la condición con señal central) – (media del TR de la condición señal espacial). En ambas condiciones el sujeto es alertado, pero solamente en la condición con señal espacial se proporciona la información necesaria para orientarse en busca del estímulo.

Eficiencia del control ejecutivo = (media del TR de la condición incongruente) – (media del TR de la condición congruente).

Las medidas de proporción de la alerta, de la orientación y del control ejecutivo se calcularon al dividir el valor de cada una por el promedio de la media del TR del ANT, de acuerdo con Wang y col. (2007) ¹¹⁷.

Análisis estadístico: Para la exploración de los datos del TR se realizó un ANOVAmr, que incluyó un factor entre-sujetos: Grupo (probandos, familiares y controles) y dos factores intra-sujeto: Condición de la señal (no señal, señal central, doble señal y señal espacial) y el Tipo de contexto (neutral, congruente e incongruente). Para el análisis del efecto de la señal se realizó un ANOVA entre controles, probandos y familiares, según el plan de análisis primario. Con el objetivo de evaluar el efecto del contexto se realizó otro ANOVA entre los tres grupos. Para evitar violaciones en la esfericidad de los datos, siempre que los grados de libertad se excedieron de dos, se aplicó la corrección de Greenhouse-Geisser y se utilizó la p corregida ¹³⁵. Para realizar comparaciones más precisas (efecto del contexto contra grupo) se utilizó la prueba de fisher-LSD, con correcciones de Bonferroni.

El análisis de las correlaciones entre las diferentes redes neurales de la atención se evaluó con el producto para análisis de correlación de Pearson. Para los ANOVA se utilizó un nivel de significación de ($p < 0.05$) y para los análisis de correlación se utilizaron niveles de significación más restrictivos ($p < 0.01$).

Conclusiones del capítulo

En este capítulo se describen todos los elementos metodológicos diseñados en la investigación, para la consecución de los objetivos y la confirmación de la hipótesis planteada. Primeramente, se establecen los criterios para el diagnóstico de esquizofrenia, seguido por la metodología utilizada en el estudio familiar y además se precisan los criterios de inclusión y exclusión para la conformación de la muestra. También se detallan las herramientas utilizadas y los métodos empleados para la

obtención de los PREs y se conceptualizan las variables analizadas en cada uno de ellos. Finalmente se precisan los análisis estadísticos realizados para demostrar las diferencias entre los grupos y evaluar el cumplimiento o no del criterio de asociación familiar de los endofenotipos, dado por la presencia del marcador biológico en una proporción mayor en los familiares sanos de los probandos al ser comparados con la población general. Así, los marcadores que cumplieron con esta condición fueron propuestos como posibles endofenotipos para la esquizofrenia.

CAPÍTULO III. POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS DE MEDIANA Y LARGA LATENCIA EN LA ESQUIZOFRENIA PARANOIDE

Las alteraciones en el procesamiento sensorial auditivo y en los mecanismos neurales de toma de decisiones forman parte importante del núcleo fisiopatológico básico de la esquizofrenia ⁷⁸. El objetivo de este capítulo es mostrar el resultado de la estimación de asociación familiar de las respuestas auditivas provocadas y de la evaluación de estas respuestas como propuesta de endofenotipo en la esquizofrenia.

Se presentan también los resultados del análisis de la amplitud, la latencia y la distribución topográfica de los componentes N100, P200, N200, N2a, N2b y P300 en los tres grupos de estudio (probandos, familiares y controles). Finalmente, se discuten los resultados y se realizan conclusiones parciales.

Resultados

Características clínicas y demográficas de la muestra

En la tabla 1 se pueden observar las características clínicas y los datos demográficos de la muestra. La edad media para el grupo control fue de $38,6 \pm 5,9$, en los familiares $39,7 \pm 13,1$ y en los probandos resultó en $37,2 \pm 6,4$ años. No se encontraron diferencias significativas en la distribución del sexo [$\chi^2 (2)=3,13$, n.s.], la edad [H (2,11)=2,64 $p=0.52$], color de la piel [$\chi^2 (3)=4,26$, n.s.], y el nivel de escolaridad [H (2,60)=0,93, $p=0.63$] entre los tres grupos estudiados.

Los grupos analizados no se diferenciaron significativamente respecto al conteo realizado por los sujetos en relación con el estímulo target: grupo control contra familiares [$t (46)=0,031$, $p=0.99$] y grupo control contra pacientes [$t (49)=0,52$, $p=0.22$]. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos en la evaluación del número de ensayos libres de artefactos durante los estímulos infrecuentes: grupo control contra probandos [$t (67)= -1,84$, $p=0.10$] y sujetos sanos contra familiares [$t (85)= -1,59$, $p=0.14$].

Tabla 1. Características clínicas y datos demográficos de los tres grupos estudiados (media \pm Desviación Estándar DS).

Variables	Probandos	Familiares	Controles
n	25	23	25
Sexo (F/M)	11/14	10/13	13/12
Edad (media \pm DS)	$37,2 \pm 6,4$	$39,7 \pm 13,1$	$38,6 \pm 5,9$
Años de escolaridad (media \pm DS)	$11,4 \pm 2,1$	$12,8 \pm 3,2$	$13,4 \pm 3,2$
<u>Color de la piel (n)</u>			
Blanca	15	11	14
Negra	2	4	6
Mestiza	8	8	5
WAIS C.I. (media \pm DS)	$102,05 \pm 11,8$	$108,33 \pm 11,5$	$128,68 \pm 14,4$

Medicación antipsicótica (n)

Neurolépticos típicos	25	-	-
Neurolépticos atípicos	0	-	-
Ambos tipos	0	-	-

C.I.: Coeficiente de Inteligencia.

Descripción general de los resultados

En las tablas 2, 3 y 4 (Anexos 4, 5 y 6) se muestran los valores de amplitud y latencia de todos los componentes de los PREs (N100, P200, N200, P300, N2a y N2b) obtenidos en respuesta a los estímulos frecuente, infrecuente y en el potencial diferencia respectivamente. Todas las variables de los PREs presentaron distribución normal en los tres grupos estudiados.

En la figura 2 se muestra un gran promedio de los PREs obtenidos para ambas condiciones de estimulación en derivaciones de línea media (Fz, Cz, Pz) para los tres grupos (probandos, familiares y controles).

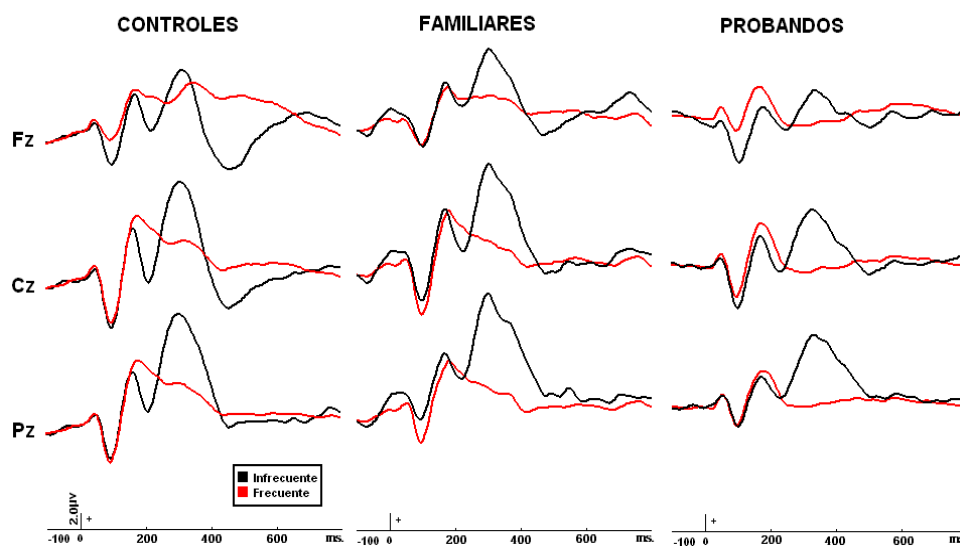


Figura 2. Gran promedio de los PREs, obtenidos para ambas condiciones de estimulación en derivaciones de línea media (Fz, Cz, Pz) para los tres grupos estudiados.

Análisis de la amplitud de los componentes N100 y P200 para ambos estímulos en los tres grupos estudiados

En el ANOVA realizado sobre los valores de amplitud del componente N100 de los PREs obtenidos al estímulo frecuente en una ventana de tiempo entre los 75-130 ms después de aplicado el estímulo, se constataron diferencias significativas entre los grupos [$F_{(2,71)}=3,20$, $p<0.04$, $\epsilon=0,07$, Adj. $p=0.00$]. Contrastes planificados revelaron que estas diferencias se corresponden con una disminución de amplitud del componente N100 en los probandos con respecto al grupo control [$F_{(1,71)}= 6,35$, $p<0.01$], sin embargo los probandos no se diferencian de sus familiares [$F_{(1,71)}=1,90$, $p<0.17$], ni los familiares resultaron significativamente diferentes de los controles sanos [$F_{(1,71)}=1,43$, $p<0.23$].

En la figura 3 se grafican los promedios obtenidos del potencial diferencia para los tres grupos en posiciones F3, F4, C3, C4, Fz, Cz y Pz.

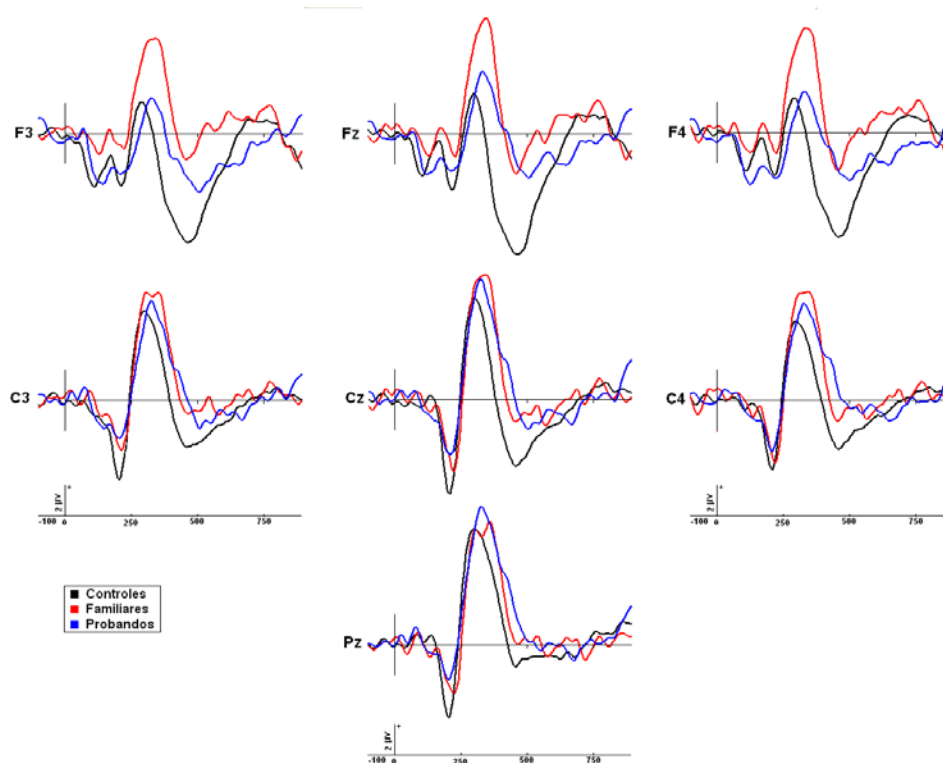


Figura 3. Promedios obtenidos del potencial diferencia para los tres grupos (probandos, familiares y controles) en posiciones F3, F4, C3, C4, Fz, Cz y Pz.

También se detectaron diferencias significativas para los valores de amplitud del componente P200 al estímulo target [$F_{(2,69)}=5,89$, $p<0.04$, $\epsilon=0,18$, Adj. $p=0.00$], que presentó una menor amplitud en los pacientes con respecto al grupo control [$F_{(1,69)}=11,63$, $p<0.01$] y a sus familiares de primer grado [$F_{(1,69)}=4,20$, $p<0.04$], al mismo tiempo que no existieron diferencia entre los familiares y los sujetos controles [$F_{(1,69)}=2,0$, $p<0.16$].

Al evaluar la amplitud de los componentes N100 al estímulo infrecuente y P200 al estímulo frecuente no se encontraron diferencias significativas entre familiares, probandos y controles [$p=0.34$ y $p=0.06$ respectivamente].

Análisis global de la amplitud de los componentes N200 y P300 en los tres grupos

En un ANOVA general que incluyó las 19 derivaciones del sistema 10/20 se constataron diferencias significativas en la amplitud del componente P300 auditivo entre los tres grupos [$F_{(2,70)}=2,93$, $p<0.05$, $\epsilon=0,075$, Adj. $p=0.05$]. Las comparaciones planificadas demostraron diferencias significativas de los pacientes con esquizofrenia contra los sujetos sanos [$F_{(1,70)}=4,86$, $p<0.03$] y contra sus familiares [$F_{(1,70)}=3,16$, $p<0.05$], sin embargo, no se detectaron diferencias significativas entre los controles y los familiares no afectados [$F_{(1,70)}=0,25$, $p<0.61$]. Se evidenció una interacción entre el grupo y los sitios de registro [$F_{(36,1260)}=1,61$, $p<0.01$], que al realizar correcciones de "Greenhouse-Geisser" no resultó significativa [$\epsilon=0,075$, Adj. $p=0.19$].

Posteriormente se analizaron las diferencias de amplitud del componente P300 entre los tres grupos para los sitios donde se reportaron las mayores diferencias en el ANOVA general (P3, P4, T5, T6, Cz, Fz, Pz) constatándose diferencias significativas de los valores de amplitud media en una ventana de tiempo entre 260-450 ms después de aplicado el estímulo, entre probandos, familiares y controles

[$F_{(2,70)}=4,12$, $p=0,02$, $\epsilon=0,30$, Adj. $p=0,00$]. Al realizar comparaciones planificadas entre los tres grupos, se observó que estas alteraciones se corresponden con una disminución significativa de la amplitud de la P300 en los pacientes con esquizofrenia con respecto al grupo control [$F_{(1,70)}=7,10$, $p=0,00$], sin embargo, no se evidenciaron diferencias significativas entre los familiares y los sujetos sanos [$F_{(1,70)}=0,75$, $p=0,38$], ni entre los probandos y sus familiares sanos de primer grado [$F_{(1,70)}=3,93$, $p=0,06$].

Los valores de amplitud del componente N200 no mostraron diferencias significativas entre los probandos, sus familiares y el grupo control en el análisis grupal con 19 derivaciones [$F_{(2,69)}=1,60$, $p=0,20$]. Sin embargo, este análisis reveló una interacción del Grupo X Sitios de registro [$F_{(30,720)}=2,63$, $p=0,03$]. Al restringir el análisis a los sitios de registro en línea media y derivaciones centrales y temporales (Cz, Fz, Pz, C3, C4, T3 y T4) se evidenciaron diferencias significativas entre los tres grupos [$F_{(2,71)}=4,79$, $p=0,01$, $\epsilon=0,74$, Adj. $p=0,03$], dadas por una disminución de amplitud de la onda N200 en los pacientes con esquizofrenia y en sus familiares no afectados clínicamente con respecto al grupo control [$F_{(1,71)}=8,47$, $p=0,00$ y $F_{(1,71)}=5,74$, $p=0,01$ respectivamente]. Los familiares no afectados no presentan diferencias con respecto a los probandos [$F_{(1,71)}=0,32$, $p=0,56$].

Análisis de la distribución topográfica de los componentes N200 y P300

Se utilizó como referencia los resultados del análisis de amplitud del componente N200 y apoyados en la observación de las curvas graficadas sobre el potencial diferencia, se realizó un análisis topográfico del PRe N200 auditivo. El análisis previo reveló una interacción del Grupo por Sitios de registro [$F_{(30,720)}=2,63$, $p=0,03$]. Estos datos sometidos a un nuevo ANOVA con los datos normalizados, confirmaron el efecto de interacción [$F_{(27,630)}=3,43$, $p=0,00$], que sugiere diferencias topográficas en la distribución de la amplitud del componente N200 entre los tres grupos estudiados. Análisis adicionales revelaron que estas diferencias topográficas están asociadas con las ROIs

Hemisferio Izquierdo: (F7, F3, C3, P3 y T5) contra Hemisferio Derecho: (F8, F4, C4, P4 y T6) [$F_{(1,9)}=10,23$, $p=0.01$], pero no en las ROIs Frontal: (F7, F3, Fz, F4 y F8) contra Parietal: (T5, P3, Pz, P4 y T6) [$F_{(1,9)}=0,78$, $p=0.35$].

Contrastes planificados entre los tres grupos mostraron similitud entre los pacientes y sus familiares ($p=0.48$) al compararse con los sujetos sanos ($p=0.00$ y $p=0.04$ respectivamente). Estas alteraciones consisten en una disminución de la negatividad N200 en ROIs centro-parietales izquierdas, fundamentalmente en posición C3 (ver figura 3). El análisis detallado de los datos crudos reveló que la N200 presenta una reducción de amplitud en los pacientes y sus familiares al compararse con los sujetos sanos en estas posiciones (gran estimado de la media para la ROIs Parietal Izquierda en los tres grupos): Controles: $-3,16 \pm 0,69$ μV contra Probandos: $-0,91 \pm 0,86$ μV [$t_{s(32)}=4,27$, $p=0.00$]; Controles: $-3,16 \pm 0,69$ μV contra Familiares: $-1,79$ μV [$t_{s(32)}=3,48$, $p=0.00$] y Probandos: $-0,91 \pm 0,86$ μV contra Familiares: $-1,79$ μV [$t_{s(33)}=-0,26$, $p=0.79$].

La inspección visual de los PREs, sugirió diferencias de los potenciales grupales en la lateralización del componente P300 para las regiones temporales en los pacientes con esquizofrenia y sus familiares. Sin embargo, en un ANOVA general realizado con todos los electrodos de registro y en subsecuentes comparaciones planificadas entre los electrodos de las líneas sagital y para-sagital derecha e izquierda (F7, T3, T5 vs, F3, C3, P3 vs, Fz, Cz, Pz vs, F4, C4, P4 vs, F8, T4, T6) en cada uno de los grupos estudiados (probandos, familiares y controles) no se evidenciaron diferencias significativas en la lateralización del componente P300 en ninguno de los tres grupos [$p=0.06$, $p=0.07$, $p=0.43$]. Por ello para responder la interrogante de la lateralización del componente P300 en regiones temporales y parieto-temporales, se realizó otro ANOVA de medidas repetidas que distinguió grupos (probandos, familiares y controles) y hemisferios: izquierdo y derecho (T3, T5 vs, T4, T6) y regiones: temporal (T3, T4) y temporo-parietal (T5, T6), donde se revelaron diferencias

significativas entre regiones temporales derechas e izquierdas, radicadas en una disminución de amplitud en regiones temporales izquierdas con respecto a las regiones homólogas del hemisferio derecho [$F_{(4,92)}=2,94$, $p=0.02$, $\epsilon=0,41$, Adj. $p=0.01$]. Contrastes planificados entre los tres grupos demostraron similitud entre los pacientes y sus familiares ($p=0.19$) al compararse con los sujetos sanos ($p=0.01$ y $p=0.04$, respectivamente).

Análisis de la amplitud de los subcomponentes N2a y N2b del PREs N200

Al analizar el potencial diferencia (PREs obtenido con el estímulo infrecuente – PREs obtenido con el estímulo frecuente) se constató una similitud entre los tres grupos estudiados con respecto a la amplitud media de los componentes N2a y N2b [$F_{(2,71)}=1,63$, $p=0.20$ y $F_{(2,71)}=0,19$, $p=0.82$, respectivamente]. Al analizar los sitios Cz, Fz, Pz, F3, F4, C3 y C4 tampoco se constataron diferencias de ambos componentes (N2a y N2b) entre los tres grupos incluidos en el estudio [$F_{(2,71)}=2,55$, $p=0.85$ y $F_{(2,71)}=0,157$, $p=0.78$ respectivamente] (ver figura 3).

Análisis de la latencia de los componentes N100 y P200 para ambas condiciones de estimulación en los tres grupos estudiados

Las latencias obtenidas en el análisis del componente N100 para los estímulos frecuente e infrecuente no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los probandos, sus familiares y el grupo control [$F_{(2,48)}=1,81$, $p=0.17$ y $F_{(2,45)}=0,13$, $p=0.33$ respectivamente]. Resultados similares se obtuvieron en el ANOVA realizado entre los valores de latencia del componente P200 para ambas condiciones de estimulación, consistentes en ausencia de diferencias significativas entre los tres grupos de estudio [$F_{(2,49)}=1,62$, $p=0.20$ y $F_{(2,45)}=1,21$, $p=0.30$ respectivamente].

Análisis global de la latencia de los componentes N200 y P300 entre los tres grupos (probandos, familiares y controles)

El análisis de la latencia absoluta del componente N200 en los tres grupos reveló diferencias significativas entre controles, probandos y familiares [$F_{(2,94)}=3,65$, $p=0.02$, $\epsilon=0,63$, Adj. $p=0.05$]. Contrastes planificados evidenciaron que los probandos y sus familiares presentan enlentecimiento de sus latencias con respecto al grupo control [$F_{(1,47)}=6,45$, $p=0.01$ y $F_{(1,47)}=3,99$, $p=0.05$ respectivamente]. Sin embargo, las comparaciones realizadas entre los pacientes y su familiares sanos no mostraron diferencias significativas entre ellos [$F_{(1,47)}=0,48$, $p=0.49$].

El componente P300, se comportó similar a la negatividad N200, al presentar diferencias estadísticamente significativas en el ANOVA general realizado sobre sus valores de latencia entre los tres grupos analizados [$F_{(2,94)}=4,75$, $p=0.01$, $\epsilon=0,83$, Adj. $p=0.03$]. En las comparaciones planificadas entre los tres grupos se constató que estas diferencias se corresponden con un enlentecimiento de la latencia del componente P300 en los probandos [$F_{(1,48)}=6,73$, $p=0.01$] y sus familiares [$F_{(1,48)}=3,35$, $p=0.04$] al compararse con los sujetos sanos. Al mismo tiempo se evidenció similitud entre los probandos y sus familiares de primer grado [$F_{(1,48)}=0,48$, $p=0.49$]. En el potencial diferencia se constató una similitud entre los tres grupos estudiados con respecto a la latencia media de los subcomponentes N2a [$F_{(2,43)}=2,44$, $p=0.09$] y N2b [$F_{(2,48)}=1,36$, $p=0.26$].

Discusión

Los potenciales evocados endógenos constituyen una de las herramientas más utilizadas para la evaluación de anormalidades biológicas relacionadas a la genética de los trastornos mentales, especialmente en la esquizofrenia³³⁻³⁵. Los resultados de estudios neurofisiológicos en animales han permitido la formulación de hipótesis para mejorar el entendimiento de los mecanismos moleculares que subyacen al fenotipo clínico de los pacientes con desórdenes psiquiátricos. La elevada

heredabilidad de los parámetros de los PREs en sujetos normales y los estudios con familiares de pacientes con esquizofrenia ha fortalecido esta técnica en el estudio genético del trastorno ^{78,90-92}.

Los resultados encontrados en el presente estudio, al comparar los valores de latencia y amplitud de los PREs auditivos entre los tres grupos, confirman informes previos que refieren una disminución de amplitud de los componentes N100, P200, N200 y P300 en los pacientes con esquizofrenia con respecto a sus familiares y al grupo control ⁹⁰⁻⁹². Los hallazgos más prominentes de este estudio recaen en una prolongación de la latencia de los componentes N200 y P300 y una disminución de amplitud del potencial N200, compartida entre los pacientes con esquizofrenia y sus familiares no afectados de primer grado al compararse con los sujetos sanos. Otro resultado interesante es la lateralización del componente P300 en regiones temporales, que resultó en una disminución de amplitud de la P300 en regiones temporales izquierdas de los probandos y sus familiares al compararse con los sujetos sanos. Igualmente, existe una diferencia en la distribución topográfica de la amplitud del componente N200 en regiones centro-parietales entre los tres grupos estudiados.

En la literatura especializada no existen estudios en familiares de pacientes con esquizofrenia donde se analicen segregadamente los subcomponentes N2a y N2b de los PREs auditivos. No obstante, estos subcomponentes por separados no presentaron diferencias significativas de amplitud y latencia entre los grupos estudiados, lo que evidenció, que las alteraciones encontradas en el potencial N200 de los pacientes con esquizofrenia y sus familiares de primer grado, reflejan alteraciones globales de los controles en el proceso de toma de decisiones de respuestas conductuales en tareas de discriminación sensorial, que involucran tanto la detección automática (N2a), como la detección controlada de los estímulos (N2b) ^{75,76,78}.

Coincidiendo con informes previos, encontramos una disminución de amplitud de los componentes N100 y P200 en pacientes con esquizofrenia ^{24,33-35,142}, no obstante sus familiares y los sujetos del

grupo control no tienen alteraciones en las respuestas N100 y P200, resultados coherentes con los trabajos de Scheiber y col. (1991) ¹⁴³ y Frangou y col. (1997) ²⁴, que demostraron la ausencia de alteraciones de estos componentes en los familiares de pacientes. Los componentes N100 y P200 reflejan etapas tempranas del procesamiento de información y su reducción de amplitud sugiere un déficit en el procesamiento auditivo en la fase atenta del proceso atencional en la esquizofrenia ²⁴.

Es oportuno destacar que a diferencia de otros PREs como la P300, el grado de contribución genética de la N100 y la P200 es cuestionable, toda vez que el grado de similitud de su latencia en gemelos monocigóticos no resulta mayor que el encontrado en sujetos sin vínculo familiar ²⁴. No obstante, existe un estudio con familiares de primer grado no afectados de pacientes con esquizofrenia donde se encontró una disminución de la amplitud de los componentes N100 y P200 en los familiares ¹⁴⁴.

En el análisis realizado sobre los valores de amplitud del componente N200 entre los tres grupos, se constató una disminución de amplitud del PREs restringida a la línea media y regiones centro-temporales para los grupos de los probandos y sus familiares, sin embargo no existieron diferencias entre ellos, al compararse con los sujetos controles. Estos resultados son coherentes con otros reportes en la literatura y evidencian alteraciones en el procesamiento de estímulos auditivos en la esquizofrenia, que constituyen candidatos a endofenotipos para este trastorno ^{33-35,121}.

Resulta de interés la lateralización izquierda en la disminución de amplitud de la N200 que comparten los probandos y sus familiares sanos y que no se observó en los sujetos controles. En la literatura revisada no se encuentran reportes similares.

Estas alteraciones permiten inferir que los generadores neurales de este componente pueden estar afectados tanto en los pacientes como en sus familiares, dado que varias líneas de investigaciones localizan los generadores neurales de la N200 en regiones temporales, coincidente con los sitios de

las alteraciones de los PREs encontradas en este estudio. Karakas y col. (2002) y O'Donnell y col. (2004) demostraron que la respuesta *theta* contribuye en gran medida con la amplitud y la latencia de la onda N200 ^{24,35,145}. La respuesta *theta* incluye a ambos procesos del fenómeno atencional, con probables generadores localizados en estructuras cortico-hipocampales y fronto-límbicas, que por demás son estructuras involucradas en la patogenia de la esquizofrenia ¹⁴⁵.

Las funciones atencionales se han relacionado con un proceso de integración funcional de múltiples estructuras y a pesar que las cortezas frontales bilaterales y la corteza parietal inferior son particularmente importantes en el proceso y posiblemente constituyen su vía final, las áreas temporales superiores también se involucran en la modulación del proceso atencional ³³⁻³⁵. Sin embargo, este fenómeno de modulación se ha estudiado poco y existe un reporte que sugiere que el control atencional está relacionado primariamente con circuitos neurales del hemisferio derecho ¹⁴⁶. No obstante, el grueso de los estudios apuntan a favor de una disfunción hemisférica izquierda en la esquizofrenia y el resultado de este trabajo sugiere que también sus familiares presentan en menor cuantía un fenómeno de lateralización funcional anormal ^{12,19,84, 85,147}.

Este estudio reveló diferencias significativas en la amplitud del componente P300 auditivo entre los tres grupos, dadas por una disminución significativa de la amplitud de la respuesta evocada en los pacientes con respecto al grupo control, sin embargo, no se evidenciaron diferencias significativas entre los familiares y los sujetos sanos, ni entre los probandos y sus familiares sanos de primer grado, aunque existe una tendencia a guardar similitud en los valores de amplitud entre estos dos grupo.

Estos resultados replican parcialmente otros estudios que avalan la existencia de alteraciones en la amplitud de la P300 de pacientes con esquizofrenia y sus familiares, proponiéndolas como posibles

marcadores de vulnerabilidad en la esquizofrenia, que resultan útiles en los estudios de búsqueda de genes involucrados en el trastorno ^{7,24,83,85,121}.

El PREs P300 refleja el procesamiento de información a altos niveles, asociado con la evaluación contextual del estímulo atendido, orientación y control de la atención, con la memoria de trabajo y la resolución de las respuestas ⁷. El subcomponente P3b se corresponde con la actualización de las estructuras de memoria y la asignación de recursos atencionales al proceso. Otros autores plantean que la P3b refleja el acoplamiento entre el estímulo y el mantenimiento voluntario del rastreo atencional ⁸²⁻⁸⁴. Una reducción de la amplitud del componente P3b se ha reportado en pacientes con esquizofrenia, tanto crónicos como en el primer episodio e independientemente de la medicación recibida. Más consistente aún, resulta la correlación entre la reducción de la amplitud de la P3b y la presencia de síntomas negativos en los enfermos ⁸²⁻⁸⁴.

La ausencia de alteraciones significativas en la amplitud del componente P300 en los familiares pudiera ser expresión de que sólo parte de la gran cantidad de dominios cognitivos explorados con este PREs se encuentren afectados en los familiares ⁶⁶.

Importante resultó la disminución en la amplitud del componente P300 auditivo lateralizada al hemisferio izquierdo, que presentan los pacientes y sus familiares y que no se encontró en los sujetos controles ¹⁴⁷⁻¹⁵¹. Estos resultados son coherentes con la idea de un daño morfo-funcional en las estructuras del lóbulo temporal de los pacientes con esquizofrenia que se han reportado en investigaciones que involucran estudios conjuntos de PREs y de neuroimágenes funcionales y anatómicas, lo que sugiere una lesión histológica y metabólica predominantemente izquierda del cerebro de estos enfermos, que demuestra un fenómeno de lateralización hemisférica anormal en la esquizofrenia ^{33,152,153-158}.

También en otros trastornos del espectro esquizofrénico se han reportado alteraciones similares. El hallazgo de alteraciones equivalentes en sus familiares no afectados de primer grado, permite inferir

que esta disfunción en regiones temporales aparece incipientemente en sus familiares sanos y que pueden constituir un verdadero marcador biológico de vulnerabilidad para el trastorno ⁹².

Aunados a la disminución de amplitud de los componentes N200 y P300 encontrada en los probandos y sus familiares, se constató una prolongación significativa de latencia de ambos PREs al compararse con los sujetos normales. Estos resultados coinciden con un meta-análisis que evalúa al componente P300 como un posible endofenotipo en la esquizofrenia ³⁰.

Al analizar las alteraciones en la latencia, amplitud y topografía de los PREs N200 y P300, se puede inferir que los pacientes con esquizofrenia presentan una disfunción cognitiva global, que se extiende desde las fases pre-atentivas hasta las fases de procesamiento superior de la información.

Anormalidades similares a las reportadas en los valores de latencia y amplitud de los PREs auditivos en los pacientes con esquizofrenia, están presentes en varios trastornos neuropsiquiátricos como los ataques de pánico ^{24,117}, los trastornos del humor ¹⁵⁹, la demencia ²⁴, el alcoholismo ⁷⁴ y otros. No obstante, a pesar de la alta contribución genética de los potenciales endógenos, en estas enfermedades, no existe la elevada prevalencia de anomalías en los PREs que se reportan en los familiares sanos de pacientes con esquizofrenia, por ello, estas alteraciones no constituyen marcadores de vulnerabilidad para estas enfermedades ^{24,117,159}. Este comportamiento le confiere un criterio de especificidad endofenotípica a estas alteraciones en la esquizofrenia.

Los mecanismos que explican la asociación existente entre las alteraciones de los PREs y la esquizofrenia no están esclarecidos. Se plantea que los genes responsables por las alteraciones encontradas en los PREs están próximos a los genes involucrados en el genotipo esquizofrénico y pudieran segregarse conjuntamente ²⁴, siendo responsables por ambos fenómenos y que se unen transmitiéndose genéticamente, con múltiples efectos sobre diferentes sitios cerebrales y son capaces de producir diferentes manifestaciones en dependencia del sitio involucrado ²⁵.

Conclusiones del capítulo

Este experimento reveló una prolongación de la latencia y una disminución de la amplitud del PREs N200 en los pacientes con esquizofrenia y sus familiares. También se constató una diferencia en la distribución topográfica de la amplitud de este componente, caracterizada por una disminución de amplitud en regiones centro-parietales para los probandos y sus familiares de primer grado al compararse con los sujetos sanos.

El componente P300 presentó un enlentecimiento de la latencia y una disminución de su amplitud en regiones temporales izquierdas contra derechas, de los probandos y sus familiares con respecto al grupo control. Sin embargo, su amplitud global está disminuida solamente en los pacientes con esquizofrenia.

Estos resultados aportan evidencias a favor de que las alteraciones encontradas en los PREs N200 y P300 obtenidos por estimulación auditiva puedan constituir por su elevada asociación familiar posibles endofenotipos para la esquizofrenia.

CAPÍTULO IV. POTENCIAL EVOCADO N400 EN LA ESQUIZOFRENIA PARANOIDE

Los trastornos del lenguaje constituyen pilares fundamentales en la sintomatología psicopatológica de la esquizofrenia y existen varias publicaciones que utilizan la N400 para evaluar el funcionamiento semántico en estos pacientes ^{44,46,109,110}. Se ha documentado que la latencia al pico de la N400 aparece retardada significativamente en los enfermos con respecto al grupo control y que existe una reducción significativa de la amplitud en el efecto N400 de los pacientes con esquizofrenia

^{38,99}.

En el presente estudio, un grupo de pacientes con esquizofrenia y sus familiares no afectados de primer grado, fueron comparados con un grupo control durante la realización de una tarea semántica gráfica que genera el PREs N400. El objetivo fue investigar si el déficit N400 documentado en los pacientes también se observa en sus familiares y si puede ser propuesto como un marcador endofenotípico en este trastorno mental.

En este capítulo se muestran los resultados del análisis conductual de los participantes en la realización de la tarea y el análisis de los valores de latencia, amplitud y distribución topográfica del PREs N400 en los tres grupos estudiados. Además, se discuten los resultados y se plasman las conclusiones inherentes al experimento N400.

Resultados

En la tabla 5 se muestran las características clínicas y los datos demográficos de la muestra. No se encontraron diferencias significativas en el sexo [$\chi^2 (2)=4,11$, n.s.], la edad [$H (2,63)=2,94$ $p=0.22$], color de la piel [$\chi^2 (4)=3,26$, n.s.], y el nivel de escolaridad [$H (2,63)=0,85$, $p=0.65$] entre los tres grupos estudiados.

Tabla 5. Características clínicas y datos demográficos de los tres grupos estudiados (media \pm Desviación Estándar DS).

	Pacientes	Familiares	Controles
N	21	21	21
Sexo (F/M)	11/10	9/12	12/9
Edad (Media \pm DS)	33,0 \pm 7,8	42,5 \pm 14,6	36,9 \pm 12,4
Años de Escolaridad (Media \pm DS)	12,9 \pm 2,5	13,6 \pm 3,8	12,3 \pm 2,6
<u>Color de la piel (n)</u>			
Blanca	11	8	13
Negra	3	6	4

Mestiza	7	7	4
WAIS C.I. (Media \pm DS)	109,6 \pm 10,7	109,6 \pm 14,7	129,6 \pm 14,7
<u>Medicación antipsicótica (n)</u>			
Neurolepticos típicos	21	-	-
Neurolepticos atípicos	0	-	-
Ambos tipos	0	-	-

C.I.: Coeficiente de Inteligencia.

Análisis del desempeño conductual de los participantes en la realización de la tarea N400

En la tabla 6 se muestran los valores de las medias del estadígrafo d' , utilizado para evaluar la capacidad de discriminación de los sujetos entre las figuras congruentes e incongruentes. Sus valores resultaron altos y significativamente diferentes de cero para los tres grupos [controles ($t=6,22$, $p<0.00$), familiares ($t=4,84$, $p<0.00$) y probandos ($t=5,16$, $p<0.00$)]. La exactitud de categorización (d') es similar entre los sujetos controles y los familiares, mientras que para los probandos resultó ser más baja. Un ANOVA de d' que utilizó el grupo como factor principal (tres niveles: probandos, familiares y controles) no mostró diferencias significativas debidas a este factor [$F_{(1,57)}=1,40$, $p<0.25$]. Sin embargo, comparaciones planificadas confirmaron valores similares de d' para los controles y familiares [$F_{(1,57)}=0,02$, $p<0.87$], pero bajo desempeño de los probandos comparados con los controles [$F_{(1,57)}=47,27$, $p<0.00$], y también con los familiares [$F_{(1,57)}=49,38$, $p<0.00$]. El porcentaje de errores muestra el mismo patrón, el efecto principal del grupo no fue significativo [$F_{(1,57)}=2,12$, $p<0.08$], pero el grupo control mostró valores inferiores con respecto a los pacientes [$F_{(1,57)}=8,14$, $p<0.00$], y a sus familiares [$F_{(1,57)}=69,48$, $p<0.00$]. Comparaciones planificadas entre probandos y familiares no mostraron diferencias estadísticamente significativas [$F_{(1,57)}=1,31$, $p<0.25$]. En el análisis de los valores del tiempo de reacción entre los tres grupos no existieron diferencias significativas [$F_{(1,57)}=2,42$, $p<0.09$].

Tabla 6. Resultados del análisis conductual realizado en la tarea semántica gráfica para N400.

	Controles	Familiares	Probandos	
d´	2,13 ± 1,53	1,42 ± 1,23	2,21± 2,03	
Log. β	1,02 ± 2,03	0,91 ± 1,58	1,29 ± 2,36	
Error	5,13% ± 3,29	9,55% ± 5,64	7,77% ± 5,40	
	ANOVA			
Factor	d´		Error	
	F (1,57)	p	F (1,57)	p
Grupos	1,40	0.25	2,12	0.08
<u>Comparaciones planificadas</u>				
Probandos contra Controles	47,27	0.00	8,14	0.00
Familiares contra Controles	0,02	0.87	69,48	0.00
Probandos contra Familiares	49,38	0.00	1,31	0.25

En el panel superior se muestran la media y las desviaciones estándar de d' , del Log. de β y del porcentaje de errores en los tres grupos estudiados. En el panel inferior se exhiben los resultados de un ANOVA con un factor entre sujetos (Grupo) realizado sobre los valores de d' y el porcentaje de errores y además los resultados de las comparaciones planificadas entre grupos.

Análisis global de los PREs N400

En la figura 4 se muestran las curvas graficadas de un gran promedio de los PREs en nueve electrodos de registro para los tres grupos estudiados. Antes de los 300 milisegundos (ms) los valores de latencia y amplitud de los componentes no muestran efectos significativos para ninguno de los factores, por ello, se centra la atención en el estudio de los componentes tardíos de los PREs.

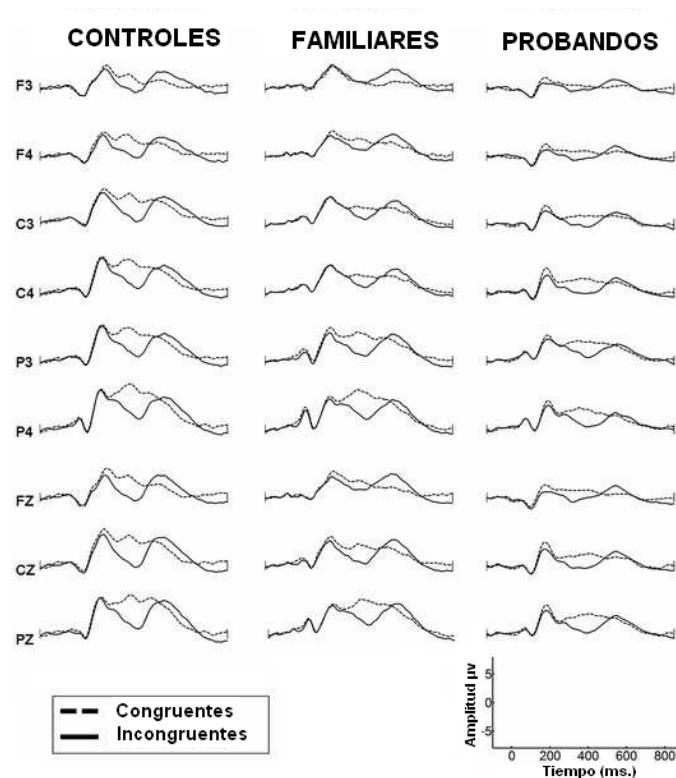


Figura 4. Gran promedio de los PREs en nueve derivaciones representativas. Se contrasta la curva obtenida en la condición congruente (líneas discontinuas) e incongruente (líneas continuas) para los tres grupos estudiados.

Después de los 300 ms el trazado asociado con el estímulo incongruente, se vuelve más negativo que la curva asociada al estímulo congruente para los tres grupos (controles, familiares y probandos). Esta negatividad aparece en el potencial diferencia como un pico simple, con un máximo de amplitud alrededor de los 400 ms, que se corresponde con el componente N400. También se observó una positividad tardía que sigue al efecto N400 (Componente Positivo Tardío, conocido en inglés como LPC-Late Positive Component). El análisis de los valores de latencia y amplitud de este componente no reveló ningún efecto significativo.

En el grupo control, el componente negativo asociado con el estímulo incongruente muestra un pico máximo alrededor de los 412 ms en los sitios Cz y Pz. Este pico se inicia alrededor de los 350 ms y se extiende hasta aproximadamente los 550 ms. Los PREs obtenidos en el grupo de los probandos

muestran la misma morfología de los controles, sin embargo, su negatividad está retardada en latencia, reducida en amplitud y con una discreta asimetría hacia la derecha al compararse con los controles. Los PREs observados en el grupo de los familiares son similares en latencia, amplitud y distribución topográfica con los obtenidos en los probandos.

La latencia de inicio de potencial N400 se estimó para cada participante con la prueba de las permutaciones en cada ensayo simple de EEG y fue fijada en el primer punto que mostraba diferencias significativas de amplitud entre la curva del estímulo congruente y la del incongruente ($p < 0.01$), para los 19 canales. Las medias de los valores obtenidos para cada grupo se muestran en la figura 5. Nótese que los valores de inicio de latencia del PREs N400 alcanzado por los familiares (256,28 + 9,28 ms) presenta cifras intermedias entre los controles (233, 23 +11,28 ms) y los probandos (306,30 +10,28 ms). Este grupo muestra un retardo de latencia N400 comparado con los controles, pero los probandos presentan un retardo mayor.

La latencia de inicio del componente N400 fue sometida a un ANOVA, donde se obtuvieron diferencias significativas entre grupos [$F_{(2, 63)}=8,67$, $p < 0.00$, $\epsilon=0.17$, Adj. $p=0.00$]. Las comparaciones planificadas confirman las diferencias entre controles y familiares [$F_{(1, 60)}= 13,47$, $p < 0.00$], familiares y probandos [$F_{(1, 60)}= 13,36$, $p < 0.00$], y controles contra probandos [$F_{(1, 60)}=29,31$, $p < 0.00$].

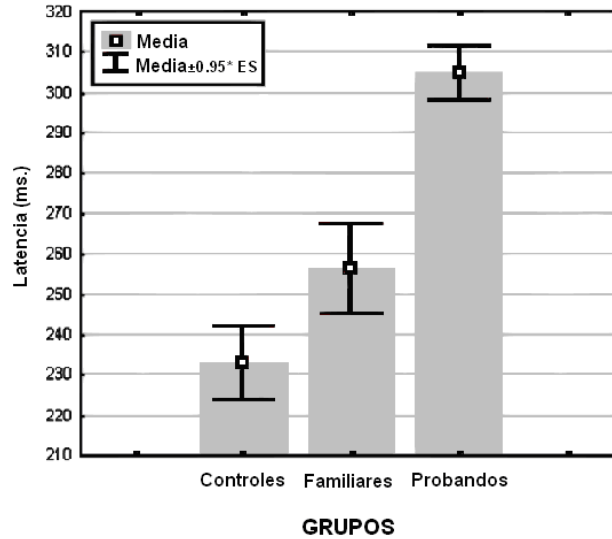


Figura 5. Valores medios de la latencia de inicio (ms) y del error estándar (ES) obtenido para cada uno de los grupos estudiados.

La negatividad N400 aparece en un gran promedio del potencial diferencia o "efecto N400" (sustracción de los PREs asociados con el estímulo incongruente de los obtenidos con el estímulo congruente) como un pico simple, con latencia retardada en el sitio Cz para el grupo de los familiares ($481,02 \pm 71,23$ ms) y el de los probandos ($482,83 \pm 52,68$ ms), con respecto a los sujetos controles ($405,13 \pm 6,25$ ms).

También se realizó un ANOVA adicional sobre las latencias al pico N400 (Grupos X Electrodo de registro), que reveló diferencias significativas entre los grupos [$F_{(2, 49)}=6,55$, $p<0.00$, $\epsilon=0.89$, Adj. $p=0.00$]. Las comparaciones planificadas confirmaron las diferencias entre controles y familiares [$F_{(1, 54)}=21,33$, $p<0.00$], y entre controles y probandos [$F_{(1, 54)}=22,32$, $p<0.00$]. Sin embargo, al comparar a los probandos con sus familiares no se observaron diferencias estadísticamente significativas [$F_{(1, 54)}=0,01$, $p<0.91$].

En la figura 4 se pueden observar las diferencias de los valores de amplitud N400 entre los registros congruentes e incongruentes para todos los grupos. Además se observa una amplia distribución

topográfica del componente. Estas diferencias disminuyen al comparar los familiares con los controles y a los probandos con los familiares. La inspección detallada de las curvas revela que esta reducción de amplitud está en relación con un decremento en los valores del registro congruente, más que con una disminución de la negatividad del incongruente.

Para explorar las diferencias de amplitud del componente N400 entre los tres grupos, se aplicó un ANOVA para medidas repetidas a los valores de voltaje obtenidos entre 350-550 ms (ver figura 6). Este análisis confirmó la reducción de amplitud del potencial N400 en los familiares comparados con los controles y en los probandos comparados contra sus familiares, y reveló una importante interacción entre grupo, condición y sitios de los electrodos [$F_{(36, 1062)}=3,05$, $p<0.00$, $\epsilon=0.21$, Adj. $p=0.00$], además de una interacción entre la condición de estimulación y el grupo [$F_{(2, 59)}=7,65$, $p<0.00$, $\epsilon=1.00$, Adj. $p=0.00$], y un efecto principal del sitio de registro [$F_{(18, 1062)}=53,25$, $p<0.00$, $\epsilon=0.19$, Adj. $p=0.00$]. En la figura 6 se muestran sólo los sitios donde existieron diferencias más significativas (C3, C4, P3, P4, O1, O2).

RESULTADOS DEL ANOVAmr GENERAL APLICADO A LOS VALORES DE VOLTAJE (350-550ms)

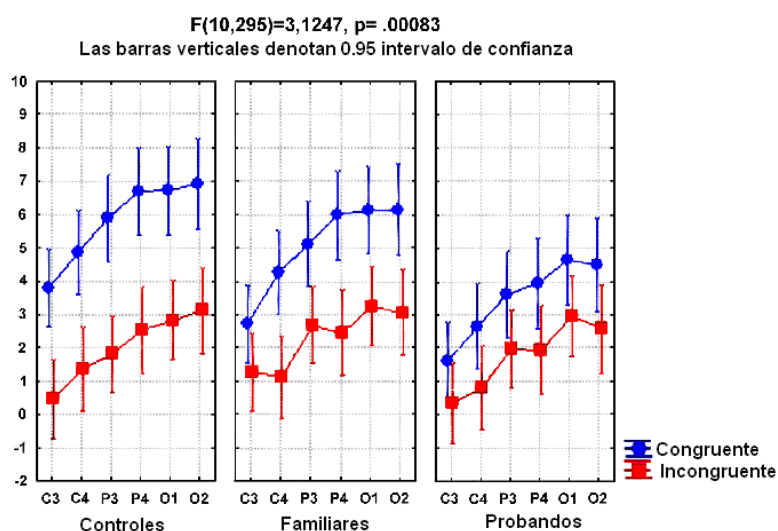


Figura 6. Resultados generales del ANOVA de medidas repetidas realizado sobre los valores de voltaje de los PREs N400, con un factor entre sujetos (controles, familiares y probandos)

y dos factores intra sujetos (congruentes e incongruentes) y los sitios de registro, para los tres grupos.

Los contrastes planificados demostraron que las diferencias de amplitud entre congruentes e incongruentes difieren en magnitud entre los tres grupos. Se observaron diferencias significativas entre controles y probandos [$F_{(1, 59)} = 14,65, p < 0.00$], y entre los controles y los familiares para todas las derivaciones [$F_{(1, 59)} = 6,75, p < 0.01$], y entre probandos y familiares [$F_{(1, 59)} = 5,11, p < 0.02$] para los sitios C3, C4, P3, P4, T4, T6, O1 y O2. Comparaciones planificadas para C3, C4, P3, P4, O1, O2 y T6 confirmaron que el efecto de modulación de amplitud por grupos es diferente para las dos condiciones (congruentes e incongruentes).

Una reducción de amplitud (menos positiva) del registro congruente se observó en los familiares en relación con el grupo control [$F_{(1, 59)} = 6,61, p < 0.01$], en los probandos en relación con los familiares [$F_{(1, 59)} = 10,33, p < 0.00$], y también para los probandos respecto a los controles [$F_{(1, 59)} = 7,13, p < 0.00$]. Sin embargo, no se encontraron diferencias entre los grupos en relación con el registro del estímulo incongruente. Este resultado replica informes previos de Bobes y col. (1996) ³⁸.

De acuerdo con la hipótesis de este estudio, los familiares de primer grado al compararlos con el grupo control, presentan una reducción de amplitud para los PREs obtenidos con el estímulo congruente (menos positivo), pero no para los PREs de la categoría incongruente (menos negativo).

Otro ANOVA se realizó sobre el efecto N400 en los 19 sitios de registro para los tres grupos. El valor medio de amplitud para el potencial diferencia se obtuvo en una ventana de tiempo entre 350-450 ms. Para el Grupo se fijaron tres niveles entre-sujetos (controles, familiares y probandos) y para los Electrodo se tomó un factor intra-sujetos (19 sitios de registro). El efecto N400 para los probandos y sus familiares fue diferente en morfología, amplitud y latencia con respecto a los controles. Estas características son muy similares entre el grupo de familiares y el de los probandos. Se reveló un

efecto de interacción entre el grupo y los sitios de registro [$F_{(36, 1062)}=2,16$, $p<0.00$, $\epsilon=0.22$, Adj. $p=0.03$]. También se obtuvo un efecto principal del grupo [$F_{(2,60)}=9,1896$, $p<0.00$, $\epsilon=0.18$, Adj. $p=0.00$].

En los contrastes planificados (Pruebas F) se constataron diferencias significativas de amplitud para los probandos [$F_{(1, 59)}=8,33$, $p<0.00$] en varios electrodos: C4 ($p<0.02$); P4 ($p<0.00$); F7 ($p<0.00$); F8 ($p<0.01$); T5 ($p<0.00$); T6 ($p<0.00$); Fz ($p<0.00$); Cz ($p<0.00$); Pz ($p<0.00$); y para los familiares [$F_{(1, 59)}=13,39$, $p<0.00$] en F3 ($p<0.02$); C4 ($p<0.01$); P3 ($p<0.00$); F7 ($p<0.04$); F8 ($p<0.01$); T6 ($p<0.01$); Fz ($p<0.04$); Cz ($p<0.01$); y Pz ($p<0.00$) con respecto a los controles.

Las diferencias principales están situadas en una amplia región alrededor de Cz y Pz, ligeramente lateralizadas a la izquierda. Nuevamente, no se encontraron diferencias entre los familiares y los probandos [$F_{(1, 59)}=0,11$, $p<0.73$], con excepción del electrodo T5 ($p<0.03$).

Con el objetivo de ilustrar esta asimetría topográfica, en la figura 7 (izquierda) se muestra la distribución topográfica de las dos condiciones (congruente e incongruente) para cada grupo en una ventana de tiempo alrededor de los 400 ms y la correspondiente sustracción (incongruente menos congruente). En la sustracción topográfica los probandos y los familiares presentan una mayor reducción y una restricción de la negatividad hacia la derecha con respecto al grupo control.

Para demostrar estas diferencias topográficas en el efecto N400, se realizó un ANOVA de medidas repetidas, que incluyó, un factor entre-sujetos (controles, familiares y probandos) y dos factores intra-sujetos: Hemisferio (sitios de registro del hemisferio izquierdo contra el derecho) y otros cuatro niveles intra-sujetos (Región): Anterior-Izquierda (Fp1, F3, F7); Anterior- Derecha (Fp2, F4, F8); Posterior-Izquierda (P3, T5, O1) y Posterior-Derecha (P4, T6, O2). Para este análisis se seleccionó el pico máximo de latencia del efecto N400 en Cz (401 ms). Como se puede observar en la figura 7 (derecha), la distribución topográfica del efecto N400 en los probandos y los familiares resultó

diferente de la de los controles [$F_{(2,59)}=5,94$, $p<0.00$, $\epsilon=0.13$, Adj. $p=0.01$]. Estas características son muy similares entre los probandos y sus familiares.

Se obtuvo una interacción significativa entre el Grupo y la Región [$F_{(18, 104)}=1,96$, $p<0.01$, $\epsilon=0.19$, Adj. $p=0.03$], y un efecto principal de la región [$F_{(9, 52)}=17,66$, $p<0.00$, $\epsilon=0.23$, Adj. $p=0.01$], que hablan a favor de diferencias topográficas entre los grupos. Los contrastes planificados (familiares contra controles) sólo revelaron una reducción significativa de la negatividad en la región Anterior-Izquierda para los familiares [$F_{(1, 59)}=11,19$, $p<0.00$] y para los probandos [$F_{(1, 59)}=6,39$, $p<0.03$] con respecto al grupo control. Al comparar los familiares y los probandos no se encontraron diferencias en esta región [$F_{(1, 59)}=1,99$, $p<0.08$]. El resto de las regiones no presentaron diferencias significativas entre los grupos.

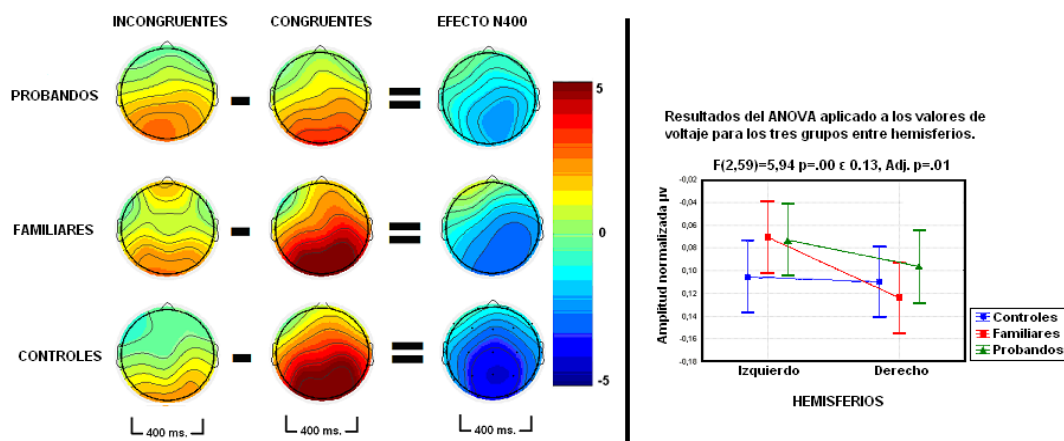


Figura 7. Distribución topográfica de la N400 (izquierda). Los mapas topográficos para las dos categorías (congruente e incongruente) y para el potencial diferencia muestran la distribución de amplitud (μV) sobre el cuero cabelludo a los 400 ms en los tres grupos. El color del mapa es indicativo de la máxima positividad en rojo y de la mayor negatividad en azul (μV). El gráfico de la derecha muestra los resultados de un ANOVA aplicado sobre los valores de voltaje para los tres grupos entre hemisferios cerebrales (derecho contra izquierdo).

Discusión

El objetivo de este trabajo fue evaluar si el déficit N400 obtenido en una tarea semántica gráfica, previamente documentado en pacientes con esquizofrenia también se produce en sus familiares de primer grado pertenecientes a familias con esquizofrenia múltiplex.

Los probandos, los familiares y los sujetos controles pareados por edad, sexo y años de escolaridad fueron evaluados tras la presentación de una secuencia de pares de figuras. A tono con la hipótesis de este trabajo, los probandos y sus familiares de primer grado tienen un trastorno similar en la amplitud, la latencia y la topografía del componente N400 al compararse con sujetos normales, lo que sugiere que las alteraciones de la N400 producida por figuras puede ser un posible marcador endofenotípico en la esquizofrenia.

Los datos conductuales indican que el paradigma experimental utilizado fue correctamente entendido y bien realizado por los participantes. Los pacientes y los familiares no presentaron un incremento significativo en el número de errores, lo que sugiere un déficit sutil en los mecanismos semánticos. El componente N400 generado en los controles muestra la topografía, amplitud y latencia clásicamente demostrada en otros estudios con figuras ^{38,160}. En el caso de los probandos, la morfología característica del componente está alterada, coincidiendo con los estudios de Bobes y col. (1996) ³⁸, además se observó una reducción de la amplitud del PREs en la categoría congruente, ampliamente distribuida sobre varias áreas de registro y la latencia de la onda N400 está significativamente retardada en relación con los controles.

El LPC que sigue al efecto N400, se comportó acorde con otros resultados previos que utilizaron el mismo paradigma ^{38,161} y coincide también con otras tareas semánticas que generan la N400 ^{162,163}.

En los estudios realizados con la N400 en pacientes con esquizofrenia se documentan resultados muy disímiles. En muchos de ellos se encuentran anomalías del efecto N400 asociadas con la

esquizofrenia ^{39-44,164}, pero en otros no se informan tales diferencias ^{29,106,107,165,166}. Variaciones en la latencia, amplitud y morfología han sido mostradas en dependencia de los protocolos utilizados, de las características de las muestras, de la correlación entre los PREs o del grado de deterioro de los pacientes ¹⁶⁵. No obstante, para el caso de las figuras, los estudios previos muestran consistentemente un procesamiento semántico anormal.

Mathalon ²⁹, así como Bobes ³⁸, documentaron una disminución de la amplitud de la N400 para los pacientes con esquizofrenia en la categoría congruente. Este estudio coincide con los resultados descritos en pacientes con esquizofrenia y controles respecto a la amplitud, la latencia y la morfología obtenidas por otros autores que utilizan el mismo paradigma. Los resultados de este estudio, en consonancia con otros autores, sugieren que la tarea de emparejamiento semántico con figuras es un paradigma estable, robusto y apropiado para futuras investigaciones de mapeo genético ³⁹⁻⁴⁴.

Como los tres grupos estudiados no difieren significativamente en relación con el género, la edad y el nivel educacional, las diferencias encontradas no pueden ser interpretadas en términos de variabilidad socio-demográfica entre los grupos. El grupo de los familiares no presenta trastornos psiquiátricos, así se excluye la posibilidad de que las alteraciones de la onda N400 sean secundarias a otra enfermedad mental. Un empeoramiento cognitivo difuso o general puede ser parcialmente explicado por los resultados de este estudio. Aunque en esta muestra se observaron diferencias significativas del coeficiente de inteligencia evaluado con la herramienta WAIS-R entre los tres grupos (ver tabla 5); estas diferencias están presentes usualmente en la mayoría de los estudios de esquizofrenia, debido a problemas metodológicos inherentes al pareo de los sujetos en inteligencia ^{66,70,167}.

Estudios más extensos pudieran probar que la hipótesis del déficit N400 en probandos y familiares, demostrada con este paradigma, puede ser parcialmente explicada por un déficit cognitivo global que va más allá del dominio semántico. Así, en otros estudios se plantea que la memoria de trabajo requerida para ejecutar este paradigma presenta anormalidades en los pacientes con esquizofrenia ^{111,112,168}.

A tono con estudios previos de N400 en esquizofrenia, todos los pacientes estudiados se encontraban bajo tratamiento con neurolépticos. Se considera necesario poder dissociar el efecto ejercido por el trastorno mental del provocado por los medicamentos y se propone repetir estudios similares en pacientes con esquizofrenia no medicados, idóneamente en su primer brote. A pesar de esta limitación, el presente estudio es muy útil porque centra la atención en un solo perfil de los PREs, entre los muchos que pueden ser asociados con la esquizofrenia. Esto podría ayudar a optimizar estudios con pacientes no medicados, sujetos que resultan muy difíciles de reclutar por el peligro que representa la no medicación o el incremento del tiempo de psicosis no tratada. Además, si se tiene en cuenta la posible dimensión de vulnerabilidad entre pacientes y familiares demostrada en este estudio, es posible argumentar que las anormalidades observadas en pacientes con esquizofrenia no sean consecuencias del tratamiento con neurolépticos o de la larga hospitalización, porque este déficit también se ha encontrado en sus familiares sanos, exentos de medicación ^{29, 38,103,112,118,168}.

Es bueno destacar que a pesar de no existir diferencias significativas en el desempeño conductual entre familiares y controles, el análisis de las variables electrofisiológicas del componente N400 (amplitud, latencia y distribución topográfica) reveló importantes diferencias entre los probandos y sus familiares de primer grado con respecto al grupo control, y evidenció un déficit compartido entre los pacientes y sus familiares en los correlatos electrofisiológicos que sirven de bases al

procesamiento semántico, posiblemente porque los familiares sanos de primer grado provenientes de familias con esquizofrenia múltiple presentan alteraciones en las reservas neurales que rigen el procesamiento semántico sin extenderse a otros dominios cognitivos también afectados en los pacientes, como una expresión subclínica del espectro esquizofrénico en los familiares que responde a una vulnerabilidad genética más difusa.

Aunque el déficit encontrado en los familiares no deba ser llamado "semántico" en el sentido estricto (porque los datos conductuales no muestran diferencias entre grupos) sí constituye un déficit en los correlatos semánticos y es muy importante destacar que la N400 es actualmente un marcador electrofisiológico canónico de los procesos semánticos. Los informes de cambios electrofisiológicos en ausencia de diferencias conductuales se ha considerado un tema controversial, pero no es un tópico nuevo en la literatura sobre PREs ^{169,170}. Estos resultados establecen a los PREs como una herramienta extremadamente valiosa para evidenciar alteraciones subclínicas en enfermedades psiquiátricas con bases genéticas complejas, especialmente en sujetos afectados por trastornos del espectro esquizofrénico. Otros estudios han utilizado los PREs en diferentes poblaciones psiquiátricas y describen alteraciones electrofisiológicas en ausencia de déficit conductuales ¹⁷¹⁻¹⁷⁵, incluido desórdenes de personalidad esquizotípica ¹¹², e incluso al utilizar el componente N400 ^{174,176}.

Las evidencias sugieren que los pacientes con esquizofrenia y sus familiares no afectados presentan alteraciones en diferentes dominios cognitivos, incluidos, la memoria de trabajo, las funciones ejecutivas, la atención sostenida, la memoria episódica verbal, el procesamiento visual y auditivo del estímulo y por último los movimientos oculares de persecución lenta; sin embargo, estas alteraciones están presentes sólo en una proporción limitada de sujetos y muestra baja sensibilidad y especificidad y alta variabilidad ^{111,112,124}. El grupo de familiares estuvo conformado por padres y

hermanos y ello incrementa la variabilidad dentro del grupo, por mezclarse familiares de primer grado con diferente carga genética, lo que pudiera ser responsable del buen desempeño conductual que mostraron los familiares.

Las deficiencias en el uso del contexto para la construcción gestáltica de conceptos individuales se han propuesto como un déficit cognitivo primario que subyace a los síntomas de la esquizofrenia ¹⁷⁷. La hipótesis dominante acerca de la N400, es que refleja la integración contextual del estímulo, por ello el resultado conjunto de este estudio sostiene la hipótesis de un pobre uso contextual de la información en la esquizofrenia ^{33,178}.

La reducción de amplitud en la categoría congruente y el retardo de latencia del componente N400 sugieren una pobre integración contextual de la información. Los resultados en la latencia replican estudios previos que documentan una prolongación de la latencia N400 en pacientes con esquizofrenia ^{38,41,89,106,107}. Esto implica un procesamiento deficiente de información de tipo post-lexical o contextual. La reducción de amplitud en la categoría congruente coincide con resultados previos en N400 con tareas semánticas gráficas ^{38,41,89}.

La integración de la información post-lexical-contextual en la esquizofrenia implica que el estímulo congruente requiera una cantidad equivalente de procesamiento post-lexical como la requerida por el incongruente, así la magnitud de la negatividad en ambos casos es similar ⁸⁹. En contraste, los controles parecen requerir menos procesamiento del estímulo congruente, porque la N400 asociada con el estímulo congruente es más pequeña que la asociada con el estímulo incongruente. Actualmente se asume que la N400 parece estar más implicada en el procesamiento pre-lexical que en el post-lexical ¹⁷⁹. Adicionalmente, ha sido sugerido que la distinción pre/post-lexical para el componente N400 no se soporta con modelos en serie, y posiblemente es en un modelo en paralelo donde la información contextual interactúa con el léxico ¹⁸⁰. En esa línea de discusión, la reducción

en el uso contextual será consistente con un reforzamiento de la negatividad para el ensayo congruente en probandos y familiares y explica los mecanismos de la N400 con ambos elementos (pre-lexical y post-lexical) ³⁸.

A pesar de existir varios estudios del componente N400 en pacientes con esquizofrenia, este paradigma nunca se ha utilizado para estudiar familiares de primer grado no afectados. Este es el primer estudio que muestra que los familiares de primer grado no afectados presentan también un empeoramiento en los correlatos electrofisiológicos del procesamiento semántico.

Este estudio demostró que en los probandos y en los familiares el procesamiento del estímulo congruente no es ayudado por el contexto como ocurre en el caso de los controles. Así, los resultados están asociados al riesgo genético para esquizofrenia y las alteraciones en la N400 detectadas con esta tarea semántica gráfica son representativas de un marcador endofenotípico para este trastorno mental.

Utilizar un paradigma gráfico (no dependiente del desarrollo del lenguaje), altamente sensible en la exploración de pacientes con esquizofrenia, que además está validado en estudios trans-culturales y que su utilización siempre detecta alteraciones en estos pacientes, facilitó la búsqueda del posible endofenotipo. De hecho la utilización de figuras no sólo facilita las comparaciones entre culturas diferentes, sino que favorece la comparación entre sujetos de diferente nivel educacional dentro de una misma cultura. También favoreció estos resultados el empleo de una muestra conformada por 42 sujetos provenientes de 60 familias con esquizofrenia múltiple, donde los casos fueron seleccionados a partir de un estudio familiar, todo ello trae aparejado un incremento en la vulnerabilidad genética de los familiares y por supuesto incrementó la posibilidad de detectar las alteraciones electrofisiológicas en los familiares.

Los familiares de primer grado muestran una tendencia intermedia entre los controles y los probandos en cuanto a la disminución de la amplitud N400 en la categoría congruente, el retardo de latencia y la distribución topográfica sobre el cuero cabelludo. Este último resultado es particularmente importante, porque se observó una reducción progresiva continua de las regiones del cuero cabelludo involucradas (controles > familiares > probandos). Esta tendencia en los familiares puede indicar un riesgo incrementado de esquizofrenia, una labilidad genética más difusa o un estadio primario de manifestaciones subclínicas.

Dado que los probandos y los familiares proceden de familias múltiplex, la probabilidad de una vulnerabilidad genética en ambos grupos está incrementada. Diversos estudios han mostrado la naturaleza familiar de la esquizofrenia ^{5,6,53,56,65}. Así, el hecho de utilizar en el estudio familias con esquizofrenia múltiplex incrementa la posibilidad de que las alteraciones de la N400 en una tarea semántica gráfica sean debidas a un déficit genético compartido entre los probandos y los familiares.

En este estudio se evalúa el criterio de asociación familiar, que plantea que el endofenotipo debe estar asociado genéticamente al fenotipo clínico, esto implica que debe tener mayor prevalencia en los familiares de los enfermos comparados con los controles ¹¹. Las alteraciones encontradas en la amplitud del componente N400 en el grupo de familiares son muy similares a las descritas en los enfermos, lo que demostró su asociación genética al fenotipo clínico, sin embargo están ausentes en los sujetos controles. Estos hallazgos son los que permiten proponer estas alteraciones como un posible marcador endofenotípico para la esquizofrenia. Además, otros criterios como la especificidad, la estabilidad, la heredabilidad y la cosegregación deben ser estudiados para la confirmación de esta propuesta de endofenotipo, pues la evaluación de esos

criterios requiere de diseños metodológicos y muestras diferentes. Existe otro criterio importante en la evaluación de un endofenotipo que es su plausibilidad clínica y biológica, que sí queda esclarecido en este estudio, pues la exploración del componente N400 en familias afectadas de esquizofrenia múltiplex tiene una relación lógica con el trastorno mental, con posibles caminos causales identificados y se relaciona con las bases neurobiológicas propuestas para explicar la enfermedad ^{5,6,53,65}. Informes previos postulan alteraciones en los mecanismos de procesamiento semántico en pacientes con esquizofrenia y explican sus posibles bases neurobiológicas, razones que motivaron a buscar este posible marcador en familiares no afectados de pacientes con esquizofrenia pertenecientes a familias múltiplex ^{38,41,89}.

Interesante resultaron las diferencias en la distribución topográfica del efecto N400 entre los probandos y sus familiares con respecto al grupo control. La distribución topográfica del potencial diferencia (incongruente menos congruente) evidenció una negatividad restringida a la derecha comparada con la negatividad ampliamente distribuida sobre los dos hemisferios en el grupo control. En concordancia con la hipótesis de este estudio, los familiares de primer grado presentan anomalías del componente muy similares a los probandos. Así como en los probandos, los familiares presentan una carta de diferencia de voltaje con una mayor reducción de la negatividad alrededor de la región anterior derecha en una extensa ventana de tiempo entre 300-500 ms. En resumen, estos resultados sugieren que los familiares no afectados provenientes de familias múltiplex presentan un empeoramiento en el procesamiento N400 similar al descrito en los probandos.

Esta tendencia es consistente con otros estudios de PREs que documentan una reducción de amplitud en el hemisferio izquierdo (N400: McCarley ³³; para otros PREs: Renoult ¹⁸¹ y Tendolkar

¹⁸²). Este resultado es coherente con datos de RMNf que indican un deterioro inicial en el hemisferio izquierdo de sujetos en riesgo ¹⁸³ y en pacientes en las fases iniciales de la esquizofrenia ⁹².

Otros estudios topográficos en pacientes con trastornos del espectro esquizofrénico muestran una lateralización hemisférica anormal, sugestiva de un patrón de degeneración cortical. Una reducción del componente P300b en la región temporal izquierda puede ser un marcador de rasgo en los desórdenes esquizofrénicos, porque se correlaciona con anomalías estructurales del cerebro en los pacientes con esquizofrenia ^{91,92,111,112}. Este estudio sugiere que la reducción de amplitud P300b y las alteraciones de latencia y topografía en regiones temporales pudieran ser marcadores de rasgo del espectro esquizofrénico. Por otra parte, la distribución topográfica de la onda de variación negativa post-imperativa (VNPI) alcanza el máximo en regiones fronto-centrales del hemisferio izquierdo en pacientes con esquizofrenia, y en los sujetos normales predomina en el hemisferio derecho ¹¹². En estudios de pacientes con desórdenes del espectro esquizofrénico se plantea que la VNPI es más observada en personas con esquizofrenia y muy rara en controles sanos, con predominio en regiones frontales izquierdas o con distribución asimétrica ^{34,36,111,112}.

Conclusiones del capítulo

El presente estudio sugiere anomalías (dadas por mayor activación, lateralización reducida y reducción estructural o funcional frontal) en el hemisferio izquierdo, compartidas entre los probandos y sus familiares de primer grado. Estas alteraciones de la N400 pudieran ser un aspecto de la lateralización hemisférica anormal en probandos y familiares. Este es el primer informe de un déficit semántico evaluado con la N400, obtenida en una tarea de emparejamiento semántico con figuras en pacientes con esquizofrenia y familiares de primer grado provenientes de familias con esquizofrenia múltiple. Anomalías de la amplitud, la latencia y la distribución topográfica de la N400 en probandos y familiares de primer grado sugieren el posible uso del déficit de la N400

producida por figuras como un endofenotipo en la esquizofrenia. Esta disfunción está mayormente restringida al hemisferio izquierdo de los enfermos y sus familiares sanos al compararlos con sujetos normales, sugere de trastornos en los mecanismos de lateralización hemisférica en la esquizofrenia.

CAPÍTULO V. REDES NEURALES DE LA ATENCIÓN EN LA ESQUIZOFRENIA PARANOIDE

Los trastornos atencionales constituyen alteraciones primarias en el fenotipo esquizofrénico ⁶⁷. En este capítulo se muestran los resultados de la exploración del comportamiento atencional en pacientes con esquizofrenia paranoide y sus familiares de primer grado, para ello, se utilizó un paradigma de exploración de redes neurales de la atención que permite evaluar la posible segregación de la alerta, la orientación y el control ejecutivo dentro del complejo fenómeno atencional. También se exploró, si las alteraciones atencionales del paciente esquizofrénico constituyen un fenómeno global o particular de alguno de sus componentes.

Al tomar como referencia los resultados de Posner y col. (2000) ¹¹⁴ en un estudio de gemelos, donde plantean un elevado índice de heredabilidad de la red neural ejecutiva y en menor grado de la alerta y del tiempo de reacción en gemelos monocigóticos, se trazó como objetivo del capítulo determinar si las redes neuro-atencionales de la alerta, la orientación y el control ejecutivo están asociadas familiarmente con el fenotipo esquizofrénico.

Resultados

En la tabla 7 se muestran los datos demográficos y clínicos de la muestra. No se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos estudiados con respecto a la edad [$H(2, 77) = 2,72$, $p = 0.44$], el sexo [$\chi^2(2) = 4,09$, n.s.], color de la piel [$\chi^2(4) = 3,16$, n.s.], y años de escolaridad [H

(2,77)= 0,93, $p= 0.82$]. En la tabla 8 (Anexo 7) se muestran las medias de los TR en milisegundos (A) y el porcentaje de errores (B) para cada una de las condiciones de la señal y del tipo de contexto.

Tabla 7. Variables demográficas y datos clínicos en los tres grupos estudiados.

	Probandos	Familiares	Controles
n	32	29	29
Sexo (M/F)	19/13	17/12	19/10
Edad (años)	35,87 \pm 5,77*	37,14 \pm 12,45*	36,65 \pm 12,15*
Años de escolaridad	11,75 \pm 2,90*	14,15 \pm 3,38*	13,54 \pm 2,79*
<u>Color de la piel (n)</u>			
Blanca	18	16	18
Negra	5	4	4
Mestiza	9	9	7
WAIS (coeficiente de inteligencia)	104,06 \pm 12,01*	111,53 \pm 11,59*	129,0 \pm 11,06*
<u>Medicación antipsicótica (n)</u>			
Neurolépticos típicos	32	-	-
Neurolépticos atípicos	0	-	-
Ambos tipos	0	-	-

*Media y desviación estándar.

Para el análisis de los datos del TR se realizó un ANOVAmr, obteniendo diferencias significativas entre los tres grupos [$F_{(1,69)}=7,51$, $p<0.00$] (Figura 8). Los pacientes presentaron un TR muy retardado (970,75 ms) con respecto a los sujetos controles (749,3 ms). Los familiares mostraron valores intermedios (897,9 ms) entre ambos grupos. Un análisis previo sobre todas las condiciones, no mostró diferencias entre las localizaciones del estímulo blanco (arriba o abajo), ni entre las diferentes direcciones de la flecha (dirigidas a la derecha o a la izquierda), por ello en los análisis posteriores se utilizaron todos combinados.

Al analizar los porcentos de errores cometidos, no se observaron diferencias significativas entre los grupos y el tipo de contexto utilizado [$F_{(4,69)}=1,73$, $p<0.18$, $\epsilon=0.79$, Adj. $p<0.20$]. Sin embargo los

pacientes resultaron menos exactos en el desempeño con la tarea que sus familiares y que los sujetos controles (ver figura 9).

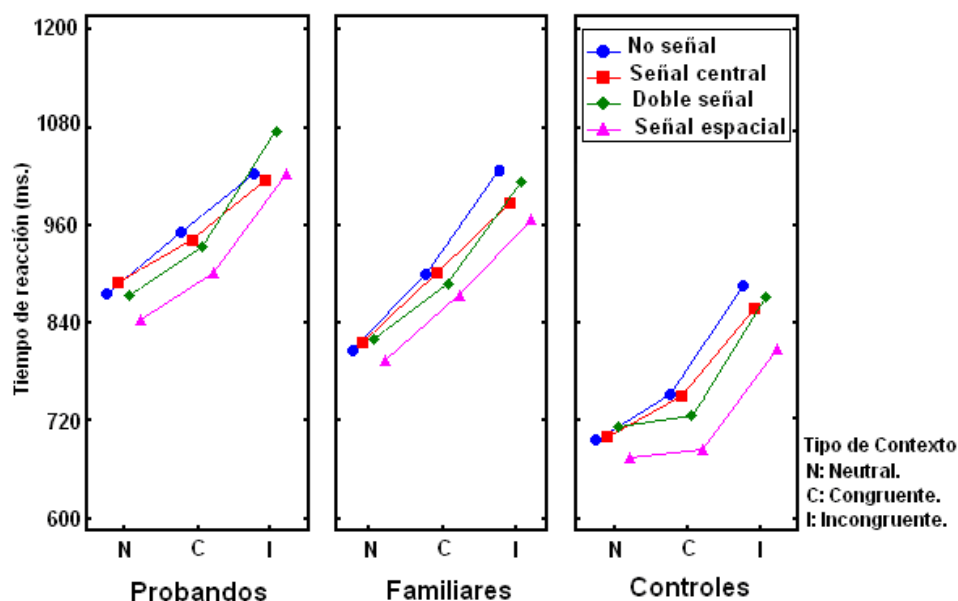


Figura 8. Resultados generales de un ANOVA de medidas repetidas realizado a los tiempos de reacción, con un factor entre-sujetos (probandos, familiares y controles) y dos factores intra-sujetos: condición (sin señal orientadora, con señal orientadora central, con doble señal orientadora y con señal orientadora espacial) y el tipo de contexto -flanker- (neutral, congruente e incongruente), para los tres grupos estudiados.

El efecto principal de la condición señal (Figura 10) resultó significativo [$F_{(3,207)}=14,94$, $p<0.00$, $\epsilon=0.83$, Adj. $p<0.00$]. Los participantes presentaron un desempeño más eficiente siempre que fueron alertados sobre el sitio donde aparecería el estímulo y se orientó su atención hacia la posición espacial correcta de ocurrencia del mismo. Por otra parte, los participantes resultaron lentos cuando no fueron prevenidos sobre la presentación del estímulo. También resultó significativo el efecto ejercido por la condición contexto [$F_{(2,138)}=163,83$, $p<0.00$, $\epsilon=0.82$, Adj. $p<0.00$]. Los participantes resultaron ser más lentos al responder a estímulos ubicados en un contexto incongruente con

respecto a las respuestas obtenidas para los contextos neutro o congruente con el estímulo blanco. En este análisis de varianza se evidenció una interacción significativa entre la condición señal y el tipo de contexto utilizado [$F_{(6,412)}=2,84$, $p<0.01$, $\epsilon=0.82$, Adj. $p<0.01$] (ver figura 10).

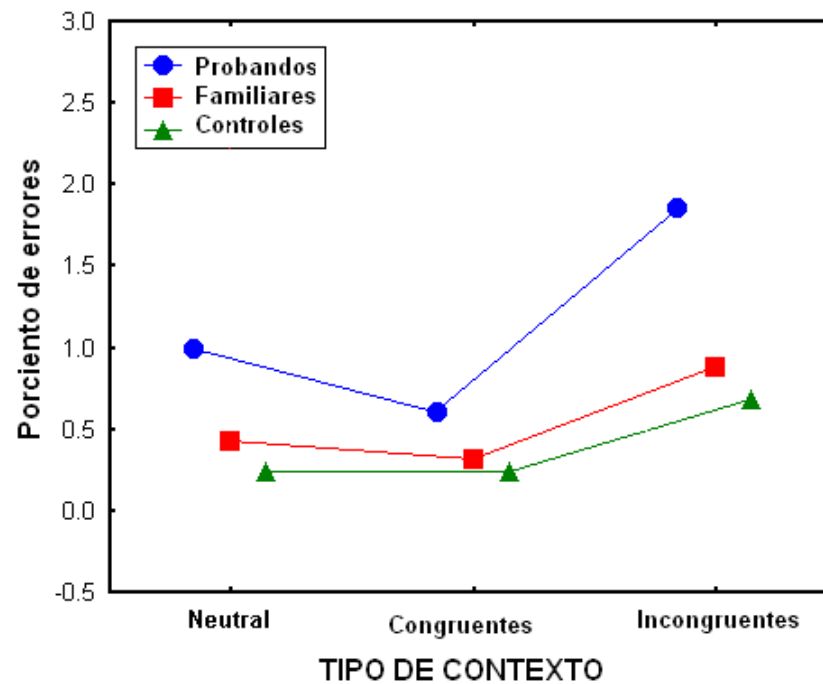


Figura 9. Proporción de errores en función del grupo y el tipo de contexto.

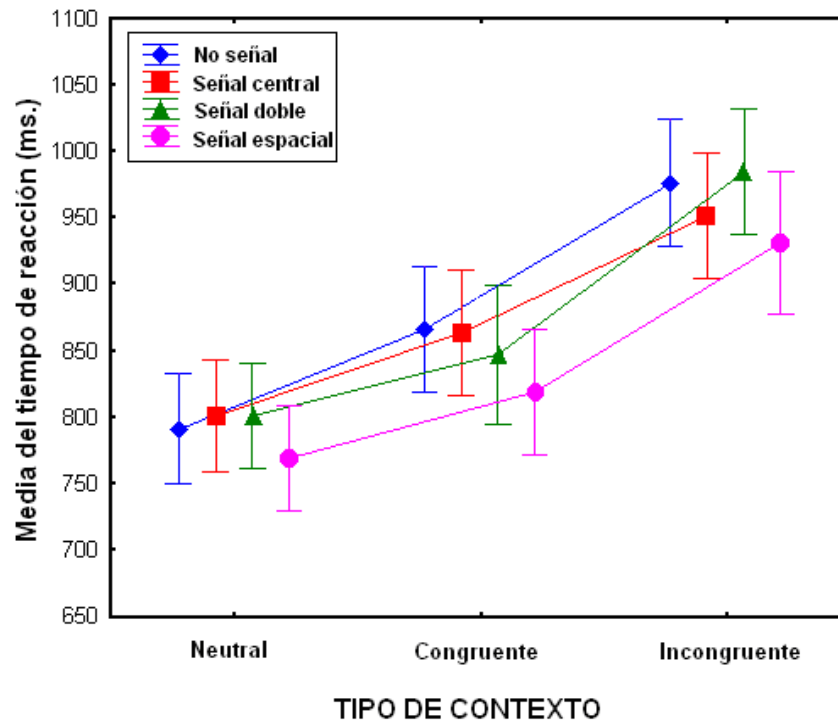


Figura 10. Media del tiempo de reacción en función de la condición señal y el tipo de contexto.

La presencia de un contexto incongruente enlenteció el TR en todas las condiciones de señales empleadas, aunque este efecto del contexto se reforzó siempre que los participantes no fueron alertados por señales con información espacial de la ocurrencia del estímulo.

Comparaciones más precisas del efecto del contexto contra el grupo, indicaron diferencias significativas en la media del TR entre los ensayos que emplean contextos incongruentes y los que utilizan contextos neutros ($MS = 32798$, $df=77,803$), estas fueron mayores en los pacientes con respecto al grupo control ($p<0.01$) y también en sus familiares en relación con los sujetos sanos ($p<0.01$), sin embargo no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con esquizofrenia y sus familiares no afectados. Este resultado, donde los pacientes y sus familiares de primer grado no afectados requieren más tiempo para solucionar conflictos en relación con los

sujetos sanos, es sugestivo de un defecto en las redes neurales que rigen el control ejecutivo en ellos. Acorde con la hipótesis de este estudio, los familiares de primer grado de pacientes con esquizofrenia presentan un déficit en la red neural del control ejecutivo similar a los enfermos. Los tres grupos mostraron un patrón similar de respuestas (TR) para los ensayos congruentes y neutros (Figura 11).

Análisis de la eficiencia e independencia de la redes neuro-atencionales

La eficiencia media para cada una de las tres redes atencionales, se calculó a partir de los TR crudos obtenidos en cada condición de estimulación. Las medidas de proporción de la alerta, de la orientación y del control ejecutivo, también se rigieron por criterios previamente descritos (ver capítulo II).

En la tabla 9 se muestran los valores de las medias, las desviaciones estándar y las proporciones calculadas en cada uno de los tres grupos estudiados. La eficiencia para la alerta presentó valores similares en los pacientes ($42,37 \pm 58,9$) y sus familiares ($40,42 \pm 29,9$), sin embargo ambos difieren de los controles ($32,51 \pm 22,1$).

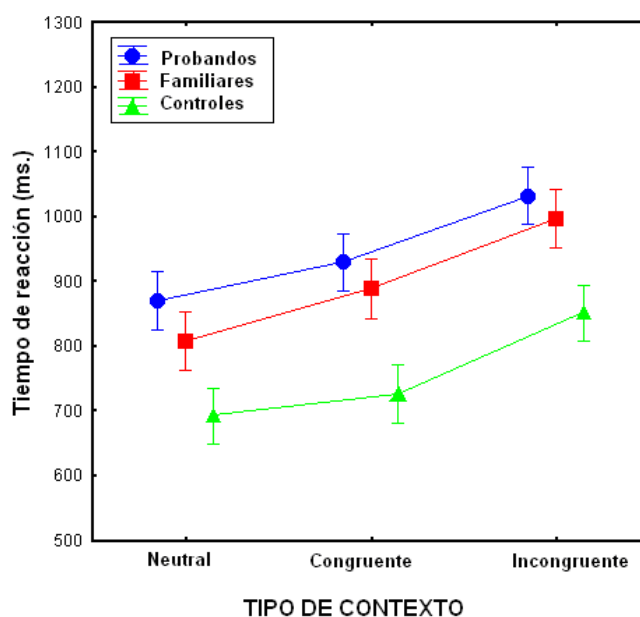


Figura 11. Media del tiempo de reacción en función del grupo y el tipo de contexto. Similar comportamiento se observó en la orientación, los probandos ($67,09 \pm 44,3$) y sus familiares ($60,01 \pm 40,8$) mostraron valores similares, pero ambos muy distantes de la eficiencia para la orientación obtenida en los sujetos sanos ($47,62 \pm 30,0$). Sin embargo, el control ejecutivo resultó en valores inferiores ($114,83 \pm 74,6$ y $120,18 \pm 47,5$) en los probando y sus familiares respectivamente, con respecto al mejor desempeño ejecutivo mostrado por los sujetos sanos ($132,75 \pm 63,7$). No obstante, estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas [$F_{(4,138)}=.71, p<0.58$].

Tabla 9. Eficiencia de las redes neurales de la atención (ms) y proporciones calculadas para los tres grupos estudiados (media y desviación estándar).

Grupos	Redes atencionales					
	Alerta		Orientación		Control ejecutivo	
	Media \pm DS	P	Media \pm DS	P	Media \pm DS	P
Probandos	42,37 \pm 58,90	.043	67,09 \pm 44,43	.069	114,83 \pm 74,63	.118
Familiares	40,42 \pm 29,91	.045	60,01 \pm 40,88	.066	120,18 \pm 47,54	.133
Controles	32,51 \pm 22,12	.038	47,62 \pm 30,05	.063	132,75 \pm 63,76	.77

P: Proporción.

Para demostrar la independencia funcional entre las tres redes neurales de la atención se realizó un análisis de correlación. En la tabla 10 se muestran los resultados de la matriz de correlación para la alerta, la orientación y el control ejecutivo en los tres grupos estudiados. Ninguna de las correlaciones resultó estadísticamente significativa, lo que sugiere una posible segregación funcional entre las tres redes neurales de la atención.

Discusión

En la última década, ha existido un notable incremento en los informes de déficit cognitivos en los pacientes con esquizofrenia y sus familiares, incluido un gran esfuerzo por la búsqueda de endofenotipos para genes específicos en este trastorno ^{27,30-32,47,61,64}.

Los probandos, sus familiares de primer grado y los sujetos del grupo control fueron pareados por edad, género y años de escolaridad. Se determinó el desempeño atencional mediante la aplicación del ANT. El análisis de los resultados conductuales sugiere que el paradigma experimental utilizado fue correctamente entendido y bien realizado por los participantes. No existieron diferencias significativas en los errores cometidos por los probandos y sus familiares con respecto a los controles. Esto nos permitió plantear que estas alteraciones atencionales sugieren un verdadero déficit en el funcionamiento ejecutivo de los probando y sus familiares.

Aunque existieron diferencias significativas entre los grupos en relación con el coeficiente de inteligencia estimado con el WAIS-R (Tabla 7), estas diferencias están usualmente presentes en muchos estudios de esquizofrenia, debido a problemas metodológicos inherentes al apareamiento de los sujetos por su inteligencia. Además, otra investigación prueba la posible hipótesis de un déficit en el control ejecutivo de los pacientes con esquizofrenia y sus familiares, encontrado con este paradigma ⁶⁶.

Estas alteraciones, pueden ser parcialmente explicadas a través de un trastorno cognitivo global que involucra funciones como la memoria de trabajo, necesaria para la realización de esta tarea y que ha sido descrita con alteraciones en los pacientes con esquizofrenia ^{66,70,120}.

Tabla 10. Valores de correlación (r) entre las tres redes neurales de la atención para cada grupo estudiado.

Resultados	Alerta	Orientación	Control ejecutivo
<u>Probandos</u>			
Alerta	---	0.33	0.41
Orientación		---	0.13
Control ejecutivo			---
<u>Familiares</u>			

Alerta	---	- 0.11	- 0.10
Orientación		---	- 0.05
Control ejecutivo			---
<u>Controles</u>			
Alerta	---	0.06	0.11
Orientación		---	0.17
Control ejecutivo			---

El nivel de significación de las correlaciones es de 0.01.

Las correlaciones fueron calculadas basadas en las medidas de todos los participantes.

En el presente estudio, los pacientes y sus familiares mostraron un efecto significativo del contexto (congruente contra incongruente) con respecto a los controles sanos, lo que sugiere un déficit en las redes neurales para solucionar conflictos. Los participantes resultaron más lentos para responder en los contextos incongruentes y más rápidos siempre que existía congruencia o neutralidad entre el contexto y el estímulo blanco central. En presencia de un contexto incongruente los TR se enlentecieron en todas las condiciones de señal de orientación empleadas, aunque este efecto del contexto se reforzó si los participantes no poseían información orientadora sobre el posible sitio de ocurrencia del estímulo.

Comparaciones precisas, realizadas para evaluar el efecto del contexto sobre los grupos, indicaron diferencias significativas en la media del TR entre los ensayos congruentes y los neutros, al tener TR más lentos los pacientes con esquizofrenia y sus familiares que los sujetos controles. Sin embargo estas diferencias no se evidencian al comparar los pacientes contra sus familiares no afectados. Estas alteraciones encontradas en los pacientes con esquizofrenia replican resultados previos de otros grupos de trabajo ^{50,117}. La dificultad encontrada en el grupo de los familiares para la resolución de conflictos con respecto al grupo control es también sugestiva de un déficit en sus redes de control ejecutivo, resultados coherentes con la hipótesis de trabajo.

Este es el primer informe en la literatura sobre un déficit en las redes neurales de la atención explorado con el ANT en los familiares de primer grado no afectados de pacientes con esquizofrenia, pertenecientes a familias con esquizofrenia múltiplex. Este resultado nos permite proponer este déficit atencional ejecutivo como un posible marcador endofenotípico en la esquizofrenia.

Estudios de asociación familiar en la esquizofrenia, documentan un empeoramiento cognitivo que es claramente demostrable si se compara el desempeño atencional de familiares de pacientes con esquizofrenia contra el de sujetos normales sin historia familiar de la enfermedad, pero que resulta siempre menos severo que el encontrado en los pacientes con esquizofrenia. Estos estudios utilizan diferentes pruebas neuropsicológicas para evaluar las funciones ejecutivas ^{47,123}, sin embargo, nunca se ha utilizado el ANT con este propósito.

Henik y Salo, (2007) propusieron una metodología para probar la hipótesis de que los pacientes con esquizofrenia presentan más dificultades para resolver conflictos cuando la atención es difusa que cuando es focalizada ¹⁸⁴. En el presente estudio no se realizaron estas comparaciones (no señal contra señal espacial), porque el objetivo era evidenciar si el comportamiento global de las redes neurales de los pacientes con esquizofrenia provenientes de familias múltiplex se correspondía con el funcionamiento de estas redes neurales en sus familiares sanos de primer grado.

Varios estudios coinciden en que los pacientes con esquizofrenia presentan un déficit atencional, pero existen discrepancias respecto a si este déficit es global o particular de algunas de las redes neurales que rigen el proceso atencional ^{49,117,128,185}. La mayoría de los autores coinciden en plantear que el problema fundamental estriba en un deterioro de su control ejecutivo ^{48,49,55,127,186-190}, aunque algunos autores plantean que el déficit es privativo de la alerta ^{46,191}, o de las redes de orientación de la atención ¹²². Otros se refieren a una combinación de trastornos mixtos que incluyen la orientación y el control ejecutivo ^{50,117,192}. Los resultados de este estudio coinciden con el grueso de los informes

en la literatura y se apoyan en los resultados de un trabajo de evaluación de la heredabilidad en las redes neurales realizado por Fan y col. (2001), que plantea que la eficiencia de las redes neurales de atención ejecutiva que median entre el estímulo y las respuestas a los conflictos, presentan suficiente heredabilidad en sujetos sanos ($h^2=0,72$), como para garantizar estudios posteriores en enfermos. Sin embargo las redes de alerta ($h^2=0,18$) y el promedio del tiempo de reacción ($h^2=0,16$) muestran poca heredabilidad y las redes neurales de la orientación no presentan heredabilidad alguna ^{49, 193}. También plantean que esta porción ejecutiva del ANT pudiera constituir un endofenotipo potencial que permitiría realizar análisis de genética molecular en poblaciones de sujetos normales. Estos resultados justifican este estudio de asociación familiar con el ANT en familias con esquizofrenia múltiple. Es bueno destacar que la heredabilidad de las redes ejecutivas ha sido observada con otras tareas para explorar conflictos (por ejemplo: Stroop color-word task), y en ellas también se activa el cíngulo y otras áreas frontales. Sin embargo, esta tarea de contexto tiene ventajas sobre el Stroop por no involucrar el lenguaje en su realización ^{158,127}.

Este posible endofenotipo, constituye una herramienta valiosa para la integración de la información genética en la identificación de genes candidatos en la esquizofrenia, porque el conocimiento del desempeño atencional en pacientes y familiares mediante el ANT nos permitirá disponer de información neuroanatómica y funcional sobre las áreas involucradas en el proceso ^{48,49}. En el caso particular de las redes neurales del control ejecutivo, estudios de neuroimágenes funcionales muestran activación de estructuras fronto-laterales y de línea media que son moduladas por la dopamina, lo que sugiere examinar los genes que codifican la síntesis de este neurotransmisor, estrechamente vinculado a la fisiopatología de la esquizofrenia ¹⁸³.

En el capítulo anterior se mostró la asociación familiar del potencial evocado N400 en una tarea semántica gráfica, lo que evidenció un déficit del procesamiento semántico en los familiares de

primer grado de pacientes con esquizofrenia, posiblemente por un mal aprovechamiento contextual del estímulo. En consonancia con ese resultado previo, se considera que ciertamente los pacientes con esquizofrenia y sus familiares de primer grado presentan un déficit importante de sus recursos ejecutivos para solucionar conflictos. Este trastorno en los mecanismos de control ejecutivo de los pacientes con esquizofrenia se evidencia por el empeoramiento observado en otras tareas neurocognitivas así como en las manifestaciones de algunos de los síntomas de la enfermedad ⁸⁵. Este déficit en las redes de control ejecutivo no es privativo de los trastornos del espectro esquizofrénico, sin embargo su presencia en los familiares no afectados por la enfermedad hace pensar que algunas de las funciones ejecutivas pueden ser verdaderos marcadores de la enfermedad ⁴⁸.

¿Tienen los pacientes con esquizofrenia y sus familiares un déficit cognitivo global o un déficit específico de alguna de las redes atencionales?

Los valores de eficiencia obtenidos para cada una de las redes atencionales, así como las medias de las proporciones de la eficiencia se calcularon acorde a las definiciones operacionales descritas en el capítulo II.

Los resultados obtenidos para las tres redes atencionales en el grupo control fueron similares a otros estudios previos en la literatura revisada ^{48-50,117}, sin embargo, los pacientes con esquizofrenia y sus familiares de primer grado presentaron resultados muy similares entre ellos, pero muy diferentes de los observados en el grupo control. La eficiencia promedio para la alerta y la orientación de los probandos y los familiares fue superior a la eficiencia encontrada en los controles, sin embargo, la eficiencia para la solución de conflictos de los controles es mayor que la encontrada en los probandos y sus familiares. Estos resultados soportan la idea de que los pacientes con esquizofrenia y sus familiares no afectados de primer grado, presentan un deterioro de sus funciones ejecutivas,

pero conservan integridad de la alerta y la orientación. La alta heredabilidad del control ejecutivo en sujetos sanos ⁴⁸, posiblemente justifica el por qué estas alteraciones ejecutivas aparecen en los familiares no afectados de pacientes con esquizofrenia pertenecientes a familias múltiplex.

El análisis de correlación realizado entre los resultados obtenidos con el ANT para las tres redes neurales, reveló la existencia de total independencia entre estas redes para los tres grupos estudiados, este resultado es similar al de otros estudios ^{50,117} y sugiere que la eficiencia de cada una de estas redes atencionales puede ser medida segregadamente con el ANT y que presentan independencia funcional entre ellas ^{48,50}.

Conclusiones del capítulo

Los resultados demostraron que los pacientes con esquizofrenia y sus familiares no afectados de primer grado presentan un déficit atencional que involucra exclusivamente al funcionamiento ejecutivo. Además, su elevada asociación familiar permite proponerlo como endofenotipo en la esquizofrenia.

CONCLUSIONES

- Las alteraciones en la latencia y la amplitud de los PREs N200, P300 y N400 pueden constituir, por su elevada asociación familiar, posibles endofenotipos en la esquizofrenia paranoide.
- La asociación familiar encontrada entre la distribución topográfica de los componentes N200, P300 y N400 y el fenotipo esquizofrénico, nos permite inferir un deterioro incipiente de estructuras del hemisferio cerebral izquierdo en los familiares de primer grado y proponerlo como un posible endofenotipo en la esquizofrenia paranoide.
- Los pacientes con esquizofrenia y sus familiares presentan un déficit atencional específico del control ejecutivo, que sugiere la existencia de un posible marcador endofenotípico para la esquizofrenia paranoide.
- Las alteraciones neuro-cognitivas detectadas en la esquizofrenia paranoide incluyen varios procesos, que van desde la capacidad de recibir información exploradas mediante el PREs N200 y el ANT, hasta la de organizar y utilizar la misma, examinadas con los PREs P300, N400 y con el ANT. Por la diversidad de sistemas neurocognitivos implicados en la realización de estas tareas, sus alteraciones pueden deberse a afectaciones en circuitos cerebrales de distribución de información y no obedecer a alteraciones funcionales en un área específica del cerebro.

RECOMENDACIONES

- Evaluar con otros criterios descritos para endofenotipos los marcadores psicofisiológicos utilizados en este trabajo.
- Desarrollar estudios similares en pacientes con esquizofrenia no medicados, idóneamente en su primer brote de psicosis, para disociar el efecto ejercido por la enfermedad, del provocado por la medicación y la cronicidad.
- Efectuar investigaciones que vinculen el ANT a estudios de PREs y de resonancia magnética funcional en familias con esquizofrenia múltiple.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Psychiatric Association. DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 ed, American Psychiatric Association Washington, DC. 1994.
2. Andreasen NC. Improvement of negative symptoms: concepts, definition and assessment. *International Clinical Psychopharmacology* 2000; 12(2):7-10.
3. Andreasen NC. Schizophrenia: The fundamental questions. *Brain Res Rev* 2000; 31:106-112.
4. Beckmann H. The genetic heterogeneity of "schizophrenia". *World J Biol Psychiatry* 2009; 1(1):35-41.
5. Fuller TE. Familial and genetic mechanisms in schizophrenia. *Brain Research Reviews* 2008; 31:113-117.
6. Karayiorgou M. Genetic aspects of schizophrenia. *Clinical Neuroscience Research* 2006; 1:158-163.
7. Winterer G, Egan MF, Rädler T, Coppola R, Weinberger DR. Event-Related Potentials and Genetic Risk for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 50:407-417.
8. Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science* 1996; 273:1516-1517.
9. Kelsoe JR, Ginns EI, Egeland JA, Gerhard DS, Goldstein AM, Bale SJ, et al. Re-evaluation of the linkage relationship between chromosome 11p loci and the gene for bipolar affective disorder in the old order Amish. *Nature* 1989; 342:238-243.
10. Weinberger DR. Schizophrenia: New genes and phenes. *Biol Psychiatry* 1999; 46:3-7.

11. Gottesman II. The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160:636-645.
12. Kendler KS, MacLean CJ, O'Neill FA, Burke J, Murphy B, Duke F, et al. Evidence for a schizophrenia vulnerability locus on chromosome 8p in the Irish study of high-density schizophrenia families. *Am J Psychiatry* 1996; 153:1534 -1540.
13. Winterer G, Coppola R, Egan MF, Goldberg TE, Weinberger DR. Functional and effective frontotemporal connectivity and genetic risk for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2007; 54:1181-1192.
14. Gottesman II. Family and twin strategies as a head start in defining prodrome and endophenotypes for hypothetical early-interventions in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 51(1):93-102.
15. Lenzeweger MF. Schizophrenia: refining the phenotype, resolving endophenotypes. *Beba Res Ther* 1999; 37(3):281-295.
16. Egan MF. Relative risk for cognitive impairments in siblings of patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006; 50:98-107.
17. Glahn DC. Spatial working memory as an endophenotype for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2003; 53(7):624-626.
18. Braff DL. Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006; 19:233-259.
19. Chen WJ. Sustained Attention Deficits in Nonpsychotic Relatives of Schizophrenic Patients: A Recurrence Risk Ratio Analysis. *Biol Psychiatry* 2007; 55:995-1000.

20. Copolov D. Biologic markers and schizophrenia. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2007; 34:108-112.
21. Harvey PD. Cognitive deficits in schizophrenia: early course and treatment. Clinical Neuroscience Research 2003; 3:17-22.
22. Kutas M, Dale A. Electrical and magnetic readings of mental functions. En: M. Rugg (Ed.). Cognitive Neuroscience 1997; 197-242.
23. Van Beijsterveldt CEM, Boomsma DI. Genetics of the human electroencephalogram (EEG) and event-related brain potentials (ERPs): A review. Hum Genet 1994; 94:319 -330.
24. Frangou S, Sharma T, Alarcon G, Sigmudsson T, Takei N, Binnie C, et al. The Maudsley Family Study II: Endogenous event-related potentials in familial schizophrenia. Schizophr Res 1997; 23(1):45-53.
25. Matthyse S, Holzman PS, Lange K. The genetic transmission of schizophrenia: application of Mendelian latent structure analysis to eye tracking dysfunction in schizophrenia and affective disorder. J Psychiatry Res 1986; 20:57-76.
26. Schechter I, Butler PD, Silipo G, Zemon V, Javitt DC. Magnocellular and parvocellular contributions to backward masking dysfunction in schizophrenia. Schizophr Res 2003; 64:91-101.
27. Johnson SC, Lowery N, Kohler C, Turetsky BI. Global-Local Visual Processing in Schizophrenia: Evidence for an Early Visual Processing Deficit. Biol Psychiatry 2006; 58:937-946.

28. Shelley AM, Silipo G, Javitt DC. Diminished responsiveness of ERPs in schizophrenic subjects to changes in auditory stimulation parameters: implications for theories of cortical dysfunction. *Schizophr Res* 1999; 37:65-79.
29. Mathalon DH, Ford JM, Pfefferbaum A. Trait and state aspects of P300 amplitude reduction in schizophrenia: a retrospective longitudinal study. *Biol Psychiatry* 2000; 47:434-449.
30. Bramon E, McDonald C, Croft RJ, Landau S, Filbey F, Gruzelier JH, et al. Is the P300 wave an endophenotype for schizophrenia?. A metaanalysis and a family study. *NeuroImage* 2006; 27:960-968.
31. Adler LE, Pachtman E, Franks R, Pecevic M, Waldo MC, Freedman R. Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1982; 17:639-654.
32. Arolt V, Lencer R, Nolte A, Müller-Myhsok B, Purman S, Schürman M, et al. Eye tracking dysfunction is a putative phenotypic susceptibility marker of schizophrenia and maps to a locus on chromosome 6p in families with multiple occurrence of the disease. *Am J Med Genet* 1996; 67:564-579.
33. McCarley RW, O'Donnell BF, Niznikiewicz MA, Salisbury DF, Potts GF, Hirayasu Y, et al. Update on electrophysiology in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 2007; 9:373-386.
34. Rockstroh B, Kissler J, Mohr B, Eulitz C, Lommen U, Wienbruch C, et al. Altered hemispheric asymmetry of auditory magnetic fields to tones and syllables in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 49:694-703.
35. O'Donnell BF, Vohs JL, Hetrick WP, Carroll CA, Shekhar A. Auditory event-related potential abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology* 2004; 53:45-55.

36. Klein C, Berg P, Rockstroh B, Andresen B. Topography of the Auditory P300 in Schizotypal Personality. *Biol Psychiatry* 2000; 45:1612-1621.
37. Adams J, Faux SF, Nestor PG, Shenton M, Marcy B, Smith S, et al. ERP Abnormalities during semantic processing in schizophrenia. *Schizophr Res* 1993 Oct; 10(3):247-257.
38. Bobes M, Lei Z, Ibáñez S, Yi H, Valdes-Sosa M. Semantic matching of pictures in schizophrenia: A cross-cultural study. *Biol Psychiatry* 1996; 40:189-202.
39. Kostova M, Passerieux C, Laurent JP, Saint-Georges C, Hardy-Baylé MC. Functional analysis of the deficit in semantic context processes in schizophrenic patients: an event-related potentials study. *Neurophysiol Clin* 2003 Feb; 33(1):11-22.
40. Ditman T, Kuperberg GR. The time course of building discourse coherence in schizophrenia: An ERP investigation. *Psychophysiology* 2007 Jul; 30:45-51.
41. Mitchell PF, Andrews S, Fox AM, Catts SV, Ward PB, McCognaghy N. Active and passive attention in schizophrenia: an ERP study of information processing in a linguistic task. *Biol Psicol* 1991; 32(2):101-124.
42. Condray R, Siegle GJ, Cohen JD, Van Kammen DP, Steinhauer SR. Automatic activation of the semantic network in schizophrenia: evidence from event-related brain potentials. *Biol Psychiatry* 2003 Dec; 1; 54(11):1134-1148.
43. Condray R, Steinhauer SR, Cohen JD, Van Kammen DP, Kasperek A. Modulation of language processing in schizophrenia: effects of context and haloperidol on the event-related potential. *Biol Psychiatry* 1999 May; 15; 45(10):1336-1355.
44. Ohta K, Uchiyama M, Matsushima E, Toru M. An event-related potential study in schizophrenia using Japanese sentences. *Schizophr Res* 1999; 40:159-170.

45. Martín Reyes M. Endofenotipos cognitivos en la esquizofrenia [Tesis doctoral]. 2004. Centro de Neurociencias de Cuba, La Habana.
46. Nestor PG, Kimble MO, O'Donnell BF, Smith L, Niznikiewica M, Shenton ME, et al. Aberrant semantic activation in schizophrenia: a neurophysiological study. *Am J Psychiatry* 1997; 154(5):640-646.
47. Elvevag B, Goldberg TE. Cognitive impairment in schizophrenia in the core of the disorder. *Critical Reviews in Neurobiology* 2006; 14:1-21.
48. Fan J, MaCandliss BD, Sommer T, Raz A, Posner MI. Testing the efficiency and independence of attentional networks. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2002; 14(3):340-347.
49. Fan J, Wu Y, Fonsella JA, Posner MI. Assessing the heritability of attentional networks. *BMC Neuroscience* 2001; 2:14.
50. Gooding DC, Braun JG, Studer JA. Attentional network task performance in patient with schizophrenia-spectrum disorders: Evidence of a specific deficit. *Schizophr Res* 2006; 88:169-178.
51. Wilke M, Kaufmann C, Grabner A, Pütz B, Wetter TC, Auer DP. Gray Matter changes and correlates of disease severity in schizophrenia: a Statistical Parametric Mapping Study. *NeuroImage* 2008; 12:814-824.
52. Hulshoff HE, Schnack HG, Mandl RCW, Haren NEM, Koning H, Collins L, et al. Focal gray matter density changes in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 2007; 58:1118-1125.

53. Lynn ED. Critical overviews of current approaches to genetic mechanisms in schizophrenia research. *Brain Res Rev* 2002; 31:187-192.
54. McDonald C. Early and late environmental risk factors for schizophrenia. *Brain Res Rev* 2002; 31(3):130-137.
55. Weinberger DR and Hirsch SR. Schizophrenia. Ed. AstraZeneca. CNS 2009.
56. Akira S. Schizophrenia: Diverse Approaches to a Complex Disease. *Science* 2002; 296(5568):692-695.
57. Azorin JM. Schizophrenia: Two-Faced Meaning of Vulnerability. *Am J of Medical Genetics* 2002; 114:921-922.
58. McNeil TF. Obstetric complications and congenital malformation in schizophrenia. *Brain Res Rev* 2006; 31:166-178.
59. Mirnics K. Genes and subtypes of schizophrenia. *Trends in Molecular Medicine* 2002; 8:104-109.
60. Stoltenberg SF. Recent progress in psychiatric genetics some hope but no hype. *Human Molecular Genetics* 2000; 9(6):927-935.
61. Myles-Worsley M. Spatial working memory deficits in schizophrenia patients and their first degree relatives from Palau, Micronesia. *Am J Med Genet* 2002; 114(6):609-615.
62. De Geus EJ. Introducing genetic psychophysiology. *Biol Psicol* 2002; 61(1-2):1-10.
63. Tienari P. Genotype-environment interaction in schizophrenia-spectrum disorder. *British Journal of Psychiatry* 2007; 184:216-222.
64. Waldo MC. Familial transmission of risk factor in the first-degree relatives of schizophrenic people. *Biol Psychiatry* 2002; 47:231-239.

65. Cook EH. Genetics of psychiatric disorders: Where have we been and Where are we going?.
Am J Psychiatry 2000; 157(7):1039-1040.
66. Snitz BE, Angus W, MacDonald II, Carter CS. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients. A meta-analytic review of putative endophenotypes.
Schizophr Bull 2006; 19:1-14.
67. Keri S. Critical evaluation of cognitive dysfunctions as endophenotypes of schizophrenia.
Acta Psychiatry Scandinavica 2006; 110(2):83.
68. Nuwer M. Quantitative EEG: I. Techniques and problems of frequency analysis and topographic mapping. Journal of clinical Neurophysiology 1988; 5(1):1-43.
69. Heinrichs RW. Meta-analysis and the science of schizophrenia: variant evidence or evidence of variants?. Neuroscience and biobehavioral reviews 2005; 28:379-394.
70. Braff D, Schork NJ, Gottesman II. Endophenotyping schizophrenia. Am J Psychiatry 2007 May; 164(5):705-707.
71. Hasler G. Discovering endophenotypes for major depression. Neuropsychopharmacology 2006; 29:1665-1781.
72. Javitt DC, Shelley AM, Silipo G, Lieberman JA. Deficits in auditory and visual context dependent processing in schizophrenia: defining the pattern. Arch Gen Psychiatry 2007; 57:1131-7.
73. Donchin E and Coles MGH. Is the P300 component a manifestation of context updating? . Behav Brain Sci 1988; 11:357-373.
74. Polich J, Pollock VE, Bloom FE. Meta-analysis of P300 amplitude from males at risk for alcoholism. Psychol Bull 2008; 115:55-73.
75. Näätänen R. The mismatch negativity: a powerful tool for cognitive neuroscience. Ear and Hearing 1995; 16:6-18.

76. Ritter W, Paavilainen P, Lavikainen J, Reinikainen K, Alho K, Sam M, et al. Event related potentials to repetition and change of auditory stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 83:306-321.
77. Novak G, Ritter W, Vaughan HG. Mismatch detection and the latency of temporal judgments. *Psychophysiology* 1992; 29:398-411.
78. Ogura C, Nageishi Y, Omura F, Fukao K, Ohta H, Kishimoto A, et al. N200 component of event-related potentials in depression. *Biol Psychiatry* 1993; 33:720-726.
79. Amenedo E, Diaz F. Aging-related changes in processing of nontarget and target stimuli during an auditory oddball task. *Biol Psychol* 1998; 48:235-267.
80. Nuchongsai P, Arakaki H, Langman P, Ogura C. N2 and P3b components of the event-related potential in students at risk for psychosis. *Psychiatry Research* 1999; 88:131-141.
81. Mannan MR, Hiramatsu KI, Hokama H, Ohta H. Abnormalities of auditory event-related potentials in students with schizotypal personality disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 55:451-457.
82. Iacono WG, Carlson SR, Malone SM, McGue M. P3 event-related potential amplitude and the risk for disinhibitory disorders in adolescent boys. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 59:750-757.
83. Gruzelier JH. Theory, methods and new directions in the psychophysiology of the schizophrenic process and schizotypy. *Int J Psychophysiol* 2007; 48(3):221-245.
84. Buchanan RW, Freedman R, Javitt DC, Abi-Dargham A, Lieberman JA. Recent advances in the development of novel pharmacological agents for the treatment of cognitive impairments in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2007; 33:1120-1130.
85. Guerra S, Ibáñez A, Martín M, Bobes MA, Reyes A, Mendoza R, et al. N400 deficits from semantic matching of pictures in probands and first-degree relatives from multiplex schizophrenia families. *Brain Cogn* 2009; 70:221-230.

86. Moser RK, Cienfuegos A, Barros J, Javitt D. Auditory distraction and thought disorder in chronic schizophrenic inpatients. Evidence for separate contributions by incapacity and poor allocation and a subsyndrome related to the allocation deficit. *Schizophr Res* 2008; 51:163-170.
87. Hotchkiss AP, Harvey PD. Effect of concurrent distraction on thought disorder in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1990; 147:153-156.
88. Cohen RA, Sparling-Cohen YA, O'Donnell BF. *The Neuropsychology of Attention*. Plenum Press 1993; New York.
89. Grillon C, Ameli R, Glozer WM. N400 and semantic categorization in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1991; 29:467-480.
90. Rao KMJ, Ananthnarayanan CV, Gangadhar BN, Janakiramarah N. Smaller auditory P300 amplitude in schizophrenics in remission. *Neuropsychobiology* 1995; 32:171-174.
91. Trestman RL, Horvath T, Kalus O, Peterson AE, Coccaro E, Mitropoulou V, et al. Event-related potentials in schizotypal personality disorder. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1996; 8:33-40.
92. Salisbury DF, Kuroki N, Kasai K, Shenton ME, McCarley RW. Progressive and interrelated functional and structural evidence of post-onset brain reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007 May; 64(5):521-529.
93. Turetsky BI, Cannon TD, Gur RE. P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia: III. Deficits in unaffected siblings of schizophrenic probands. *Biol Psychiatry* 2007; 47(5):380-390.
94. Weisbrod M, Hill H, Niethammer R, Sauer H. Genetic influence on auditory information processing in schizophrenia: P300 in monozygotic twins. *Biol Psychiatry* 2006; 46(5):721-725.

95. Fabiani M, Gratton G, Karis D, Donchin E: Definition, identification, and reliability of measurement of the P300 component of the event-related brain potential. In: Ackles PA, Coles MGH, editors. *Advances in Psychophysiology* 1987; vol 2. Greenwich, CT: JAI Press.
96. Tan HY, Callicott JH, Weinberger DR. Dysfunctional and compensatory prefrontal cortical systems, genes and the pathogenesis of schizophrenia. *Cerebral Cortex* 2007; 1:171-181.
97. Maher BA. Language and schizophrenia, in *Handbook of Schizophrenia*, vol 5: Neuropsychology, Psychophysiology and Information Processing. Edited by Steinhasuser SR, Gruzelier JH, Zubin J. New York, Elsevier 1991; 437-463.
98. Kutas M, Hillyard SA. Brain potentials during reading reflect word expectancy and semantic association. *Nature* 1984; 307:161-163.
99. Harbin TJ, Marsh GR, Harvey MT. Differences in the late components of the event related potentials due to age and to semantic and non-semantic tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984; 59:489-496.
100. Bentin S, McCarthy G, Wood CC. Event-related potentials associated with semantic priming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985; 60:343-355.
101. Rugg M. The effects of semantic priming and word repetition on event related potentials. *Psychophysiology* 1985; 22:435-433.
102. McCallun WC, Famer SF, Pocock PK. The effect of physical and semantic incongruities on auditory event related potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984; 59:477-488.
103. Martín M, Mendoza R, Domínguez M, Caballero A, et al. Depressive symptoms evaluated by the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS): Genetic vulnerability and sex effects. *Psychiatry Research* 2010; 22:122-135.
104. Friedman D, Sutton S, Putnam L, Brown C, Erlemeyer-Kimling L. ERP componentes in picture matching in children and adults. *Psychophysiology* 1988; 25:570-589.

105. Barrett S, Rugg M. Event related potentials and the semantic matching of pictures. *Brain Cogn* 1990; 14:201-212.
106. Koyama S, Hokama H, Miyatany M, Ogura C, Nageishi Y, Shimakochi M. ERPs in schizophrenia patients during word recognition task and reaction time. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 92:546-554.
107. Andrews S, Shelley AM, Ward PB, Fox A, Catts SV, McCognaghy N. Event-related potential indexes of semantic processing in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1993; 34:443-458.
108. Adams J, Faux S, McCarley RW, Marcy B, Shenton M. The N400 and language processing in schizophrenia. *Proceedings of the Ninth International Conference on Event Related Potentials of the Brain (EPIC IX Congress)* 1998; Noordwijk, the Netherlands. P. 12-13.
109. Kiang M, Kutas M, Light GA, Braff DL. An event-related brain potential study of direct and indirect semantic priming in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008 Jan; 165(1):74-81.
110. Kiang M, Kutas M, Light GA, Braff DL. Electrophysiological insights into conceptual disorganization in schizophrenia. *Schizophr Res* 2007 May; 92(1-3):225-236.
111. Klein C, Cohen R, Berg P, Rockstroh B. Contingent Negative Variation (CNV) and determinants of the Post-Imperative Negative Variation (PINV) in Schizophrenic Patients and Healthy Controls. *Schizophr Res* 1996; 21:97-110.
112. Klein C, Andresen B, Berg P, Krueger H, Rockstroh B. Topography of CNV and PINV in Schizotypal Personality. *Psychophysiology* 1998; 35:272-282.
113. Mendoza R, Cabral Y, Domínguez M, García A, Borrego M, Caballero A, et al. Impairment of emotional expression recognition in schizophrenia: A Cuban familial association study. *Psychiatry Research* 2011; 185(1):44-48.
114. Posner MI, Dehaene S. Attentional network. In M. S. Gazzaniga (Ed.) *Cognitive Neuroscience: A reader*. Malden, MA: Blackwell Publishers 2000.

115. Posner MI, Petersen SE. The attentional systems of the human brain. *Annual Review of Neuroscience* 1990; 13:25-42.
116. Posner MI, Raichle ME. *Images of mind*. New York: Scientific American Library; 1994.
117. Wang K, Fan J, Dong Y, Wang C, Lee TMC, Posner MI. Selective impairment of attentional networks of orienting and executive control in schizophrenia. *Schizophr Res* 2005; 78:235-241.
118. Davidson MC, Marrocco RT. Local infusion of scopolamine into intraparietal cortex slows covert orienting in rhesus monkeys. *Journal of Neurophysiology* 2007; 83:1536-1549.
119. Fuentes LJ. Déficit de atención selectiva en la esquizofrenia. *Rev Neurol* 2001; 32(4):387-391.
120. Braff DL, Freedman R, Schork NJ, Gottesman II. Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophr Bulletin* 2007; 33:21-32.
121. Niznikiewicz MA, Voglmaier M, Shenton ME, Seidman LJ, Dickey CC, Rhoads R, et al. Electrophysiological Correlates of Language Processing in Schizotypal Personality Disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1052-1058.
122. Cornblatt BA, Malhotra AK. Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics* 2007; 105:11-15.
123. Cannon TD, Zorilla LE, Shtasel D. Neuropsychological functioning in siblings discordant for schizophrenia and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 51:651-661.
124. Kéri S, Janka Z. Critical evaluation of cognitive dysfunctions as endophenotypes of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 110:83-91.

125. Louchart-de la Chapelle S, Levillain D, Ménard JF, Van der Elst A, Allio G, Haouzir S, et al. P50 inhibitory gating deficit is correlated with the negative symptomatology of schizophrenia. *Psychiatry Research* 2006; 136:27-34.
126. Fan J, McCandliss BD, Fossella J, Flombaum JI, Posner MI. The activation of attentional networks. *NeuroImage* 2007; 26:471-479.
127. Fossella J, Sommer T, Fan J, Wu Y, Swanson JM, Pfaff DW, Posner MI. Assessing the molecular genetics of attention networks. *BMC Neuroscience* 2002; 3:14.
128. Rueda MR, Fan J, McCandliss BD, Halparin JD, Gruber DB, Posner MI, et al. Development of attentional networks in childhood. *Neuropsychologia* 2006; 42:1029-1040.
129. Nestor PG, Kubicki M, Spencer KM, Niznikiewicz M, McCarley RW, Shenton ME. Attentional networks and cingulum bundle in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2007; 90:308-315.
130. Vázquez-Barquero JL. Report on the Spanish Translation of the SCAN, Schedules and Glossary. Informe a la organización Mundial de la Salud. Unidad de Investigación en Psiquiatría Social de Cantabria, Santander 1992.
131. Trastornos Mentales y del Comportamiento. Clasificación Internacional de Enfermedades. 10ma edición (CIE-10). Organización Mundial de la Salud. Ed. Meditor Madrid.1993.
132. Kay S. Positive and Negative Syndrome Scale. Spanish Adaptation. *J Nerv Ment Dis* 1990; 178:510-517.
133. Bunney WE. Structure Interview for Assessing Perceptual Anomalies (SIAPA). *Schizophr Bull* 1999; 25(3):577-592.
134. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9:97-113.
135. Keselman HJ, Rogan JC. Repeated measure F test and psychophysiological research: Controlling the number of false positives. *Psychophysiology* 1980; 17:499-503.

136. McCarthy G, Wood CC. Scalp distributions of event-related potentials: an ambiguity associated with analysis of variance models. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 62:203-208.
137. Oken BS, Chiappa KH. Statistical issues concerning computerized analysis of brain wave topography. *Annals of Neurology* 1986; 19:493-494.
138. Swets JA. Signal detection and recognition by human observers. New York. Wiley 1964.
139. Blair R, Karniski W. An alternative method for significance testing of waveform difference potential. *Psychophysiology* 1993; 30:518-524.
140. Delorme A, Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods* 2006 Mar 15; 134(1):9-21.
141. Hugdahl K, Westerhausen R, Alho K, Medvedev S, Laine M, Hämäläinen H. Attention and cognitive control: Unfolding the dichotic listening story. *Scandinavian Journal of Psychology* 2009; 50:11-22.
142. Kogoj A, Pirtos Z, Tomori M, Vodus DB. Event-related potentials elicited by distractors in an auditory oddball paradigm in schizophrenia. *Psychiatry Research* 2007; 137:49-59.
143. Scheiber H, Stolz-Born G, Komhuber A. Endogenous event-related brain potentials and psychometric performance in children at risk for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1991; 30:177-189.
144. Surwillo WN. Cortical evoked potentials in monozygotic twins and unrelated subjects: comparisons of exogenous and endogenous components. *Beba Genet* 1980; 19:201-209.
145. Karakas S, Erzengin OU, Basar E. The genesis of human event related responses explained through the theory of oscillatory neural assemblies. *Neurosci Lett* 2002; 285:45-48.

146. Opitz B, Rinne T, Mecklinger A, Von Cramon DY, Schroger E. Differential contribution of frontal and temporal cortices to auditory change detection: fMRI and ERP results. *NeuroImage* 2006; 15:167-174.
147. Ford JM, Mathalon DH, White PM, Pfefferbaum A. Left temporal deficit of P300 in patients with schizophrenia: effects of task. *International Journal of Psychophysiology* 2008; 38(1):71-79.
148. Forte A, Bernardo A, Caputo F, Bucci P, Mucci A, Galderisi S, et al. P300 Brain Microstate in deficit and nondeficit schizophrenia. *European Psychiatry* 2006; 17(Supplement 1):188.
149. Higashima M, Nagasawa T, Kawasaki Y, Oka T, Sakai N, Tsukada T, et al. Auditory P300 amplitude as a state marker for positive symptoms in schizophrenia: cross-sectional and retrospective longitudinal studies. *Schizophr Res* 2007; 59(2-3):147-157.
150. Liu Z, Tam WCC, Xue Z, Yao S, Wu D. Positive and negative symptom profile schizophrenia and abnormalities in the P300 component of the event-related potential: a longitudinal controlled study. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2006; 132(2):131-139.
151. Debruille JB, Schneider-Schmid A, Dann P, King S, Laporta M, Bicu M. The correlation between positive symptoms and left temporal event-related potentials in the P300 time window is auditory specific and training sensitive. *Schizophr Res* 2008; 78(2-3):117-125.
152. Angrilli A, Spironelli C, Elbert T, Crow TJ, Marano G, Stegagno L. Schizophrenia as failure of left hemispheric dominance for the phonological component of language. *Plos One* 2009; 4:1-9.
153. Havermans R, Honig A, Vuurman EFPM, Krabbendam L, Wilmink J, Lamers T, et al. A controlled study of temporal lobe structure volumes and P300 responses in schizophrenic patients with persistent auditory hallucinations. *Schizophr Res* 1999; 38(2-3):151-158.

154. Meisenzahl EM, Frodl T, Muller D, Schmitt G, Gallinat J, Zetzsche T, et al. Superior temporal gyrus and P300 in schizophrenia: a combined ERP/structural magnetic resonance imaging investigation. *Journal of Psychiatric Research* 2007; 38(2):153-162.
155. Kawasaki Y, Suzuki M, Takahashi T, Nohara S, McGuire PK, Seto H, et al. Anomalous cerebral asymmetry in patients with schizophrenia demonstrated by voxel-based morphometry. *Biological Psychiatry* 2008; 63:793-800.
156. Kiehl KA, Stevens MC, Celone K, Kurtz M, Krystal JH. Abnormal hemodynamics in schizophrenia during an auditory oddball task. *Biol Psychiatry* 2007; 57(9):1029-1040.
157. Koo MS, Levitt JJ, Salisbury DF, Nakamura M, Shenton ME, McCarley R. A cross-sectional and longitudinal magnetic resonance imaging study of cingulate gyrus gray matter volume abnormalities in first episode schizophrenia and first episode psychosis. *Archives of General Psychiatry* 2008; 65:146-160.
158. Mohr B, Pulvermüller F, Rockstroh B, Endrass T. Hemispheric cooperation: A crucial factor in schizophrenia? Neurophysiological evidence. *NeuroImage* 2009; 41:102-110.
159. Schlegel S, Nieber D, Herrmann C. Latencies of the P300 component of the auditory event-related potential in depression are related to the Beth-Rafaelsen Melancholia Scale but not to the Hamilton Rating Scale for Depression. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 83:438-440.
160. McPherson WB, Holcomb PJ. An electrophysiological investigation of semantic priming with pictures of real objects. *Psychophysiology* 1999 Jan; 36(1):53-65.
161. Ostrosky-Solís F, Castañeda M, Pérez M, Castillo G, Bobes MA. Cognitive brain activity in Alzheimer's disease: electrophysiological response during picture semantic categorization. *J Int Neuropsychol Soc* 1998 Sept; 4(5):415-425.
162. Sitnikova T, Kuperberg G, Holcomb PJ. Semantic integration in videos of real-world events: an electrophysiological investigation. *Psychophysiology* 2006; 40(1):160-164.

163. Wu YC, Coulson, S. Is that a meaningful gesture: electrophysiological indices of gesture comprehension. *Psychophysiology* 2008; 42(6):654-667.
164. Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. Phenotypic and genetic complexity of psychosis. *Br J Psychiatry* 2007; 190:200-203.
165. Kuperberg GR, Sitnikova T, Goff D, Holcomb PJ. Making sense of sentences in schizophrenia: electrophysiological evidence for abnormal interactions between semantic and syntactic processing. *J Abnorm Psicol* 2006 May; 115(2):251-265.
166. Benes FM. Searching for Unique Endophenotypes for Schizophrenia and Bipolar Disorder Within Neural Circuits and Their Molecular Regulatory Mechanisms. *Schizophr Bull* 2007; 33(4):932-936.
167. Meehl PE. Nuisance variables and the exostfacto design. In: M. Radner and S. Winokur, Editors, *Studies in the Philosophy of Science*, University of Minnesota Press, Minneapolis, MN 1970; pp. 373-402.
168. Lee J, Park S. Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *J Abnorm Psicol* 2007 Nov; 114(4):599-611.
169. Kotchoubey B. Event-related potentials, cognition, and behavior: a biological approach. *Neurosci Biobehav. Rev* 2006; 30:42-65.
170. Gray HM, Ambady N, Lowenthal WT, Deldin P. P300 as an index of attention to selfrelevant stimuli. *J Exp Soc Psicol* 2008; 40:216-224.
171. Harter MR, Lourdes A-V, Wood BF, Schroeder MM. Separate brain potencial characteristics in children with reading disability and attention deficit disorder: color and letter relevance effects. *Brain Cogn* 1988; 7:115-140.

172. Karayanidis F, Robaey P, Bourassa M, De Koning D, Geoffroy G, Pelletier G. ERP differences in visual attention processing between attention-deficit hyperactivity disorder and control boys in the absence of performance differences. *Psychophysiology* 2006; 37:319-333.
173. López V, López-Calderón J, Ortega R, Kreither J, Carrasco X, Rothhammer P, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder involves differential cortical processing in a visual spatial attention paradigm. *Clin Neurophysiol* 2006 Nov; 117(11):2540-2548.
174. Ors M, Lindgren M, Blennow G, Rosén I. Auditory event-related brain potentials in parents of children with specific language impairment. *Eur J Paediatr. Neurol* 2002; 6(5):249-260.
175. Shucard JL, McCabe DC, Szymanski H. An event-related potential study of attention deficits in posttraumatic stress disorder during auditory and visual Go/NoGo continuous performance tasks. *Biol Psicol* 2008 Jun 10; 23(5):67-80.
176. Olichney JM, Morris SK, Ochoa C, Salmon DP, Thal LJ, Kutas M. Abnormal verbal event related potentials in mild cognitive impairment and incipient Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73:377-384.
177. Cohen JD, Servan-Schreiber D. Context, cortex and dopamine: A connectionist approach to behavior and biology in schizophrenia. *Psicol Rev* 1992; 99:145-177.
178. Moser RK, Cienfuegos A, Barros J, Javitt D. Auditory distraction and thought disorder in chronic schizophrenic inpatients. Evidence for separate contributions by incapacity and poor allocation and a subsyndrome related to the allocation deficit. *Schizophr Res* 2006; 51:163-170.
179. Thaker GK. Neurophysiological endophenotypes across bipolar and schizophrenia psychosis. *Schizophrenia Bulletin* 2008; 34(4):760-773.
180. Ibáñez A, Lopez V, Cornejo C. ERPs and contextual semantic discrimination: Evidence of degrees of congruency in wakefulness and sleep. *Brain and Language* 2006; 98 (3):264-275.

181. Renoult L, Prévost M, Brodeur M, Lionnet C, Joobor R, Malla A, et al. P300 asymmetry and positive symptom severity: a study in the early stage of a first episode of psychosis. *Schizophr Res* 2007 Jul; 93(1-3):366-373.
182. Tendolkar I, Ruhrmann S, Brockhaus-Dumke A, Pauli M, Mueller R, Pukrop R. Neural correlates of visuo-spatial attention during an antisaccade task in schizophrenia: an ERP study. *Int J Neurosci* 2006 May; 115(5):681-698.
183. Li X, Branch CA, Ardekani BA, Bertisch H, Hicks C, DeLisi LE. fMRI study of language activation in schizophrenia, schizoaffective disorder and in individuals genetically at high risk. *Schizophr Res* 2007 Nov; 96(1-3):14-24.
184. Henik A, Salo R. Schizophrenia and the Stroop effect. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews* 2007; 3:42-59.
185. Raquel EG, Monica EC, Ruben CG, William PH, Keith HN, Larry JS, et al. The Consortium on the Genetics of Schizophrenia: Neurocognitive Endophenotypes. *Schizophr Bull* 2007; 33(1):49-68.
186. Green MF, Nuechterlein KH, Kern RS, Baade LE, Fenton WS, Gold JM, et al. Functional co-primary measures for clinical trials in schizophrenia: results from the MATRICS Psychometric and Standardization Study. *Am J Psychiatry* 2008; 165:221-228.
187. Yucel M, Volker C, Collie A, Maruff P, Danckert J, Velakoulis D, et al. Impairments of response conflict monitoring and resolution in schizophrenia. *Psychological Medicine* 2006; 32:1251-1260.
188. Ho Joo Y. Neurophysiological and Neurocognitive Endophenotypes for Schizophrenia Genetics Research. *Psychiatry Invest* 2008; 5:199-202.

189. Gooding DC, Tallent KA. Spatial working memory performance in patients with schizoaffective psychosis versus schizophrenia: a tale of two disorders?. *Schizophr Res* 2002; 53:209-218.
190. Gooding DC, Tallent KA. Nonverbal working memory deficits in schizophrenia patients: evidence of a supramodal executive processing deficits. *Schizophr Res* 2007; 68:189-201.
191. Zahn TP, Rosenthal D, Shakow D. Effects of irregular preparatory intervals on reaction time in schizophrenia. *Journal of Abnormal and Social Psychology* 1963; 67:44-52.
192. Fernandez-Duque D, Posner MI. Brain imaging of attentional networks in normal and pathological states. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2008; 23(1):74-93.
193. Guerra S, Iglesias J, Matín M, Bravo TM, Mendoza R, Reyes A, et al. Redes neurales de la atención en pacientes con esquizofrenia y sus familiares no afectados de primer grado: un endofenotipo potencial. *Actas Esp Psiquiatr* 2011; 39(1):32-44.

CENTRO DE NEUROCIENCIAS DE CUBA
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS "CARLOS JUAN FINLAY"

ASOCIACIÓN FAMILIAR DE MARCADORES PSICOFISIOLÓGICOS EN LA
ESQUIZOFRENIA PARANOIDE

Anexos de la tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas

ANEXOS

Autor: Dr. Seidel Guerra López
Tutor: Dr. C. María Antonieta Bobes León
Asesor: Dr. Cs. Mitchell Valdés Sosa

Ciudad de La Habana.

2011

ÍNDICE DE ANEXOS

	DESCRIPCIÓN	PAG.
CAPÍTULO II		

Anexo 1	Escala de normalidad aplicada a los sujetos del grupo control.	3
Anexo 2	Términos del consentimiento firmado por los pacientes incluidos en el estudio.	10
Anexo 3	Términos del consentimiento firmado por los familiares de los pacientes incluidos en el estudio.	11

CAPÍTULO III

Anexo 4	Tabla 2. Valores de amplitud (μV) y latencia (ms) de los PREs obtenidos en respuesta al estímulo frecuente en posiciones Fz, Cz, Pz y el promedio para las 19 derivaciones (media \pm desviación estándar).	12
Anexo 5	Tabla 3. Valores de amplitud (μV) y latencia (ms) de los PREs obtenidos en respuesta al estímulo infrecuente en posiciones Fz, Cz, Pz y el promedio para las 19 derivaciones (media \pm desviación estándar).	13
Anexo 6	Tabla 4. Valores de amplitud (μV) y latencia (ms) del Potencial diferencia (PREs en respuesta al estímulo infrecuente - PREs obtenidos al frecuente) en posiciones Fz, Cz, Pz y el promedio para las 19 derivaciones (media \pm desviación estándar).	14

CAPÍTULO V

Anexo 7	Tabla 8. Medias de los tiempos de reacción en ms (A) y proporciones de errores (B) para cada una de las condiciones de la señal, tipo de contexto y grupos estudiados (desviaciones estándar mostradas entre paréntesis).	15
---------	---	----

ANEXO 1

ESCALA DE NORMALIDAD

DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA BIOLOGICA - CNC

Fecha de la encuesta: (día/mes/año) ____/____/____

Datos del encuestador:

Nombre: _____

Centro: _____

Código del encuestado (CI) _____

Nombre _____

Fecha de Nacimiento: (día/mes/año) ____/____/____

Edad: _____

Dirección: _____

Sexo: F_/M_

Color de la piel: B/ N / M / O B: Blanco, N: Negro, M: Mestizo, O:Otros

Nivel de escolaridad vencido _____

Los comentarios en MAYÚSCULA son solo para el entrevistador no hay que decirlas al sujeto entrevistado.

LO SEÑALADO EN NEGRITA Y CURSIVA EXCLUYE DEL ESTUDIO. NO ES NECESARIO CONTINUAR LA ENTREVISTA.

¿Esta tomando medicación por prescripción facultativa? Si ____ no ____

Si la respuesta es si especificar:

1. ____Ansiolíticos
2. ____Antidepresivos
3. ____Antimaniacos
4. ____Antipsicóticos
5. ____Antiparkinsonianos
6. ____Para el consumo de alcohol
7. ____Otra medicación. Especificar:....
8. ____Medicación no identificada

Estado Escolar o Laboral:

1. *Escuela Especial:* Si___ No___
2. Estudia: Si___ No___ (prim-sec___pre.univ. ___univ. ___téc.medio. ___)
3. Trabaja: Si___ No___
4. Trabaja por cuenta propia: Si___ No___
5. Ama de casa: Si___ No___
6. Jubilado por edad: Si___ No___
7. Jubilado por enfermedad: Si___ No___
8. Servicio Militar Si___ No___

Antecedentes Patológicos Personales (APP):

MARCAR CON UNA CRUZ LOS QUE RESULTEN POSITIVOS.

* NO INCLUIR SI SE SOSPECHA DAÑO PERMANENTE AL SNC

___Retraso mental.

___Mal nutrición en la primera infancia.

___Accidente Vascular Encefálico.

___Isquemia Cerebral Transitoria.

___Epilepsia.

___Demencia.

___Tratamiento por enfermedades neurológica o neuroquirúrgica*.

___Meningoencefalitis Bacteriana*.

___Meningoencefalitis Viral *.

___Trauma Craneal con pérdida de conocimiento*.

___Tuberculosis.

___Convulsiones febriles.

___Dengue hemorrágico.

___Reacción a medicamentos con choque anafiláctico.

___Enfermedad infecciosa con ingreso en Terapia Intensiva.

___Dolor de cabeza frecuente, que requiera tratamiento médico.

- ___ Pérdida de conciencia más de una vez.
- ___ Hipertensión arterial por más de 6 meses.
- ___ Insuficiencia Cardíaca.
- ___ Arritmias cardíacas.
- ___ Anemia Severa.
- ___ Bronquitis crónica.
- ___ Enfisema.
- ___ Asma grado II o III.
- ___ Diabetes Mellitas.
- ___ Enfermedad de Wilson.
- ___ SIDA.
- ___ Lupus eritematoso sistémico.
- ___ Neoplasia maligna.
- ___ Hipertiroidismo.
- ___ Hipotiroidismo.
- ___ Neuropatía Severa.
- ___ Cirrosis Hepática.
- ___ Contacto directo con plaguicidas, órgano fosforados, metales pesados (plomo), solventes orgánicos.
- ___ Embarazo o lactancia actual.
- ___ Aparatos estomatológicos metálicos permanentes**.
- ___ Marcapaso cardíaco**.
- ___ Presencia de metal en cualquier parte del cuerpo (Prótesis fijas, fragmentos de bala, etc.)**.

** MUY IMPORTANTE PERO NO EXCLUYENTES

Antecedentes Patológicos Familiares (APF):

Antecedentes:	Padre	Madre	Hnos.	Abuelos		Tíos	
				materno	paterno	materno	paterno
Huntington							
Enfermedad degenerativa SNC							
Demencia antes de los 60 años.							
Esquizofrenia							
Psicosis Maníaco-Depresiva							
Depresión severa							
Suicidio							
Alcoholismo							
Drogadicción							
Epilepsia							
Enfermedad Cerebro-Vascular							
Esclerosis Múltiple							
Enfermedad de Wilson							
Parkinson							
Diabetes Mellitus							
Hipertensión arterial							
Cardiopatía Severa							
Otras enfermedades							

Alguien en su familia (*INCLUIDOS FAMILIARES LEJANOS*):

- ¿Tuvo visiones, oyó voces o tuvo creencias que parecieran extrañas o irreales?, ¿estuvo hospitalizado por esto?
- ¿Tuvo comportamientos desacostumbrados o raros, o se le diagnosticó esquizofrenia?

SI_____ NO_____

(SI LA RESPUESTA ANTERIOR ES SI, NO CONTINUAR LA ENTREVISTA.)

Nota: Otras enfermedades, nombrarlas.

Antecedentes Prenatales.

1. _____ Amenaza de aborto.
2. _____ Amenaza de parto prematuro.
3. _____ Crecimiento intrauterino retardado.
4. _____ Hipertensión gestacional.
5. _____ Diabetes gestacional.
6. _____ Obesidad.
7. _____ Ruptura prematura de membrana.
8. _____ Placenta previa.
9. _____ Hematoma retroplacentario.
10. _____ Infecciones de la madre: Toxoplasmosis_____ Citomegalovirus _____ Rubéola _____ Sepsis urinaria_____ Otra_____.

Antecedentes Perinatales.

1. _____ Prematuro.
2. _____ Bajo peso.
3. _____ Sufrimiento fetal.
4. _____ Apgar bajo (< 7).
5. _____ Líquido meconial o purulento.
6. _____ Hipoxia perinatal severa.
7. _____ Parto extrahospitalario.
8. _____ Parto instrumentado.
9. _____ Post término.
10. _____ Sobre peso.
11. _____ Cesárea.
12. _____ Oxigenoterapia.
13. _____ Circulares.
14. _____ Ictero.

Consumo de sustancias:

1. Hábito de fumar* Sí___ No___ Dejo el hábito___ Tiempo que ha fumado___ Tiempo que lleva sin fumar___
2. Hábito de alcohol Sí___ No___ Dejo el hábito___ Frecuencia y cantidad___ Tiempo que lleva sin beber___
3. Hábito de café Sí___ No___ Dejo el hábito___ Frecuencia y cantidad___
4. Consumo de drogas Sí___ No___ Alguna vez___ Mencionar cuál(es)___.

SI LA RESPUESTA ES AFIRMATIVA IR A LA PREGUNTA 13 DE PSICOPATOLOGIA GENERAL.

Psicopatología general.

SI EL ENTREVISTADO CODIFICA SI EN ALGUNA DE LAS PREGUNTAS SIGUIENTES NO ES NECESARIO CONTINUAR PUES NO PODRÁ SER INCLUIDO EN EL GRUPO CONTROL.

1. ¿Alguna vez ha tenido tratamiento psiquiátrico?
NO SÍ

SI ES SI, ESPECIFICAR: _____
2. ¿En las últimas 2 semanas, se ha sentido deprimido o decaído la mayor parte del día, casi todos los días?
NO SÍ
3. ¿En las últimas 2 semanas, ha perdido el interés en la mayoría de las cosas o ha disfrutado menos de las cosas que usualmente le agradaban? NO SÍ
4. ¿En el transcurso de su vida, tuvo otros períodos de dos o más semanas, en los que se sintió deprimido o sin interés en la mayoría de las cosas y que tuvo la mayoría de los problemas de los que acabamos de hablar?
NO SÍ
5. ¿En los últimos 2 años, se ha sentido triste, desanimado o deprimido la mayor parte del tiempo?
NO SÍ
6. ¿Alguna vez ha tenido un período de tiempo en el que se ha sentido exaltado eufórico, o tan lleno de energía, o seguro de sí mismo, que esto le ha ocasionado problemas u otras personas han pensado que usted no estaba en su estado habitual? (No considere períodos en el que estaba intoxicado con drogas o alcohol.)

SI EL PACIENTE PARECE CONFUNDIDO O NO ENTIENDE A LO QUE SE REFIERE CON «EXALTADO» O «EUFÓRICO», CLARIFIQUESELO DE LA SIGUIENTE MANERA:

Lo que queremos decir con «exaltado o «eufórico» es un estado de satisfacción alto, lleno de energía, en el que se necesita dormir menos, en el que los pensamientos se aceleran, en el que se tienen muchas ideas, en el que aumenta la productividad, la creatividad, la motivación o el comportamiento impulsivo.

NO SÍ

7. ¿En más de una ocasión, tuvo una crisis o ataques en los cuales se sintió súbitamente ansioso, asustado, incómodo o inquieto, incluso en situaciones en la cual la mayoría de las personas no se sentirían así?

¿Estas crisis o ataques alcanzan su máxima expresión en los primeros 10 minutos?

NO SÍ

8. ¿Se ha sentido particularmente incómodo o ansioso en lugares o situaciones donde podría tener una crisis o ataque, o síntomas de una crisis como los que acabamos de discutir, o situaciones donde no dispondría de ayuda o escapar pudiera resultar un tanto difícil: como estar en una multitud, permanecer en fila, estar solo fuera de casa, permanecer solo en casa, viajar en autobús, tren o automóvil?

NO SÍ

9. ¿En los últimos 2 meses, tuvo miedo o sintió vergüenza de que lo estén observando de ser el centro de atención o temió una humillación? Incluyendo cosas como el hablar en público, comer en público o con otros, el escribir mientras alguien le mira o el estar en situaciones sociales.

NO SÍ

10. ¿Este último mes, ha estado usted molesto con pensamientos recurrentes, impulsos o imágenes no deseadas, desagradables, inapropiadas, intrusas o angustiosas? (p. ej., la idea de estar sucio, contaminado o tener gérmenes, o miedo de contaminar a otros, o temor de hacerle daño a alguien sin querer, o temor que actuaría en función de algún impulso, o tiene temores o supersticiones de ser el responsable de que las cosas vayan mal, o se obsesiona con pensamientos, imágenes o impulsos sexuales; o acumula o colecciona sin control, o tiene obsesiones religiosas)

(NO INCLUIR PREOCUPACIONES EXCESIVAS POR PROBLEMAS DE LA VIDA COTIDIANA).

NO SÍ

11. ¿En el pasado mes, ha hecho usted algo repetidamente, sin ser capaz de evitarlo, como lavar o limpiar en exceso, contar y verificar las cosas una y otra vez o repetir, coleccionar, ordenar las cosas o realizar otros rituales supersticiosos?

NO SÍ

12. ¿Ha vivido o ha sido testigo de un acontecimiento extremadamente traumático, en el cual otras personas han muerto y/u otras personas o usted mismo han estado amenazadas de muerte o en su integridad física?

EJEMPLOS DE ACONTECIMIENTOS TRAUMÁTICOS: ACCIDENTES GRAVES, ATRACO, VIOLACIÓN, ATENTADO TERRORISTA, SER TOMADO DE REHÉN, SECUESTRO, INCENDIO, DESCUBRIR UN CADÁVER, MUERTE SÚBITA DE ALGUIEN CERCANO A USTED, GUERRA O CATÁSTROFE NATURAL

SI LA RESPUESTA ES AFIRMATIVA PREGUNTAR:

¿Durante el pasado mes, ha revivido el evento de una manera angustiada (p. ej., lo ha soñado, ha tenido imágenes vívidas, ha reaccionado físicamente o ha tenido memorias intensas)?

NO SÍ

13. **Ahora le voy a enseñar/leer una lista de sustancias ilícitas o medicinas.**

¿En los últimos 12 meses, tomó alguna de estas sustancias, en más de una ocasión, para sentirse mejor o para cambiar su estado de ánimo?

RODEE CON UN CÍRCULO TODAS LAS SUSTANCIAS QUE HAYA USADO:

Estimulantes: anfetaminas, speed, cristal, dexedrina, ritalina, píldoras adelgazantes.

Cocaína: inhalada, intravenosa, crack, speedball.

Narcóticos: heroína, morfina, Dilaudid, opio, Demerol, metadona, codeína, Percodan, Darvon.

Alucinógenos: LSD (ácido), mescalina, peyote, PCP (polvo de ángel, peace pill), psilocybin, STP, hongos, éxtasis, MDA, MDMA.

Inhalantes: pegamento, éter, óxido nitroso (laughing gas), amyl o butyl nitrate (poppers).

Marihuana: hachís, THC, pasto, hierba, mota, reefer.

Tranquilizantes: benzodiacepinas, barbitúricos

Otras sustancias: esteroides, pastillas dietéticas o para dormir sin receta. ¿Cualquier otra sustancia?

ESPECIFIQUE LA/S SUSTANCIA/S MÁS USADA/S: _____

NO SÍ

14. ¿Cuál es su estatura? ____ pies ____ pulgadas ____ cm.

¿En los últimos 3 meses, cuál ha sido su peso más bajo? ____ libras ____ kg.

¿ES EL PESO DEL PACIENTE INFERIOR AL PESO MÍNIMO CORRESPONDIENTE A SU ESTATURA (VER

Mujer estatura/peso															
Pies/pulgadas	4,9	4,10	4,11	5,0	5,1	5,2	5,3	5,4	5,5	5,6	5,7	5,8	5,9	5,10	
Libras	84	85	86	87	89	92	94	97	99	102	104	107	110	112	
cm	144,8	147,3	149,9	152,4	154,9	157,5	160,0	162,6	165,1	167,6	170,2	172,7	175,3	177,8	
kg	38	39	39	40	41	42	43	44	45	46	47	49	50	51	
Hombre estatura/peso															
Pies/pulgadas	5,1	5,2	5,3	5,4	5,5	5,6	5,7	5,8	5,9	5,10	5,11	6,0	6,1	6,2	6,3
Libras	105	106	108	110	111	113	115	116	118	120	122	125	127	130	133
cm	154,9	157,5	160,0	162,6	165,1	167,6	170,2	172,7	175,3	177,8	180,3	182,9	185,4	188,0	190,5
kg	47	48	49	50	51	51	52	53	54	55	56	57	58	59	61

TABLA A CONTINUACIÓN)? NO SÍ

15. ¿En los últimos 3 meses, se ha dado usted atracones, en los cuales comía grandes cantidades de alimentos en un período de 2 horas? ó

¿En los últimos 3 meses, se ha dado usted al menos 2 atracones por semana?

NO SÍ

16. ¿Se ha sentido excesivamente preocupado o ansioso debido a varias cosas durante los últimos 6 meses? ¿Se presentan estas preocupaciones casi todos los días?

NO SÍ

17. TRASTORNOS PSICÓTICOS.

PIDA UN EJEMPLO PARA CADA PREGUNTA CONTESTADA AFIRMATIVAMENTE. CODIFIQUE SÍ SOLAMENTE PARA AQUELLOS EJEMPLOS QUE MUESTRAN CLARAMENTE UNA DISTORSIÓN DEL PENSAMIENTO O DE LA PERCEPCIÓN O SI NO SON CULTURALMENTE APROPIADOS.

- Ahora le voy a preguntar acerca de experiencias poco usuales que algunas personas pueden tener. ¿Alguna vez ha tenido la impresión de que alguien le espiaba, o conspiraba contra usted, o que trataban de hacerle daño?

NO SÍ

NOTA: PIDA EJEMPLOS PARA DESCARTAR UN VERDADERO ACECHO.

- ¿Ha tenido usted la impresión de que alguien podía leer o escuchar sus pensamientos, o que usted podía leer o escuchar los pensamientos de otros?

NO SÍ

- ¿Alguna vez ha creído que alguien o que una fuerza externa haya metido pensamientos ajenos en su mente o le hicieron actuar de una manera no usual en usted? ¿Alguna vez ha tenido la impresión de que está poseído?

NO SÍ

ENTREVISTADOR/A: PIDA EJEMPLOS Y DESCARTE CUALQUIERA QUE NO SEA PSICÓTICO.

- ¿Alguna vez ha creído que le envían mensajes especiales a través de la radio, el televisor o el periódico, o que una persona que no conocía personalmente se interesaba particularmente por usted?

NO SÍ

- ¿Consideran sus familiares o amigos que algunas de sus creencias son extrañas o poco usuales?

ENTREVISTADOR/A: PIDA EJEMPLOS. CODIFIQUE SÍ SÓLO SI LOS EJEMPLOS SON CLARAMENTE IDEAS DELIRANTES NO EXPLORADAS EN LAS PREGUNTAS L1 A L4, POR EJEMPLO, DELIRIOS SOMÁTICOS, RELIGIOSOS O DE GRANDEZA, CELOS, CULPA, RUINA O DESTITUCIÓN, ETC.

NO SÍ

- ¿Actualmente, consideran los demás sus ideas como extrañas?

NO SÍ

- ¿Alguna vez ha escuchado cosas que otras personas no podían escuchar, como voces?

NO SÍ

- ¿Alguna vez, estando despierto, ha tenido visiones o ha visto cosas que otros no podían ver?

NO SÍ

ENTREVISTADOR/A: INVESTIGUE SI ESTAS VISIONES SON CULTURALMENTE INAPROPIADAS.

18. CONSUMO DE ALCOHOL.

SI AL MENOS UNA DE LAS RESPUESTA ES AFIRMATIVA DESCARTAR (POSIBLE PROBLEMA RELACIONADO CON EL ALCOHOL-ALCOHOLISMO)

	<i>Sí</i>	<i>No</i>
1. ¿Ha tenido usted alguna vez la impresión de que debería beber menos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿Le ha molestado alguna vez la gente criticándole su forma de beber?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ¿Se ha sentido alguna vez mal o culpable por su costumbre de beber?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ¿Alguna vez lo primero que ha hecho por la mañana ha sido beber para calmar sus nervios o para librarse de una resaca?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

19. TRASTORNO ANTISOCIAL DE LA PERSONALIDAD (opcional)

- Antes de cumplir los 15 años:

a ¿Faltaba a la escuela o se escapaba y dormía fuera de casa con frecuencia?

b ¿Mentía, hacía trampa, estafaba o robaba con frecuencia?

c ¿Iniciaba peleas o incitaba a otros, los amenazaba o los intimidaba?

d ¿Destruía cosas deliberadamente o empezaba fuegos?

e ¿Maltrataba a los animales o a las personas deliberadamente?

f ¿Forzó a alguien a tener relaciones sexuales con usted?

¿RESPONDIÓ SÍ EN 2 O MÁS RESPUESTAS DE a-f ?

NO SÍ

NO CODIFIQUE SÍ, SI LA CONDUCTA ES SÓLO POR MOTIVOS POLÍTICOS O RELIGIOSOS.

- Después de cumplir los 15 años:

a ¿Se ha comportado repetidamente de una forma que otros considerarían irresponsable, como no pagar sus deudas, ser deliberadamente impulsivo o deliberadamente no trabajar para mantenerse?

b ¿Ha hecho cosas que son ilegales incluso si no ha sido descubierto (p. ej., destruir la propiedad, robar artículos en las tiendas, hurtar, vender drogas o cometer algún tipo de delito)?

c ¿Ha participado repetidamente en peleas físicas (incluyendo las peleas que tuviera con su cónyuge o con sus hijos)?

d ¿Ha mentido o estafado a otros con el objetivo de conseguir dinero o por placer, o mintió para divertirse?

e ¿Ha expuesto a otros a peligros sin que le importara?

f ¿No ha sentido culpabilidad después de hacerle daño a otros, maltratarlos, mentirles o robarles, o después de dañar la propiedad de otros?

¿RESPONDIÓ SÍ EN 3 O MÁS RESPUESTAS DE a-f?

NO SÍ

ANEXO 2

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LOS PROBANDO

CODIGO _____

Yo _____

Por este medio hago constar que se me ha explicado que se realiza una investigación sobre la presencia de afecciones mentales en mí y en mi familia, por lo que es necesario revisar datos de mi historia clínica así como de realizarme unas entrevistas por varios especialistas, así como contactar con otros miembros de mi familia.

También se me ha explicado que este proyecto es parte de una investigación científica para incrementar el conocimiento en el área de la salud mental y la genética medica, y no habrá ningún beneficio médico o material directo por mi participación.

Doy mi consentimiento para que se me realice una extracción de sangre de 10 mililitros, necesaria para la obtención de mi ADN, el cual será utilizado en la búsqueda de genes relacionados con la enfermedad mental. En caso ser necesario estoy de acuerdo conque se me realice una segunda extracción con iguales características.

Doy mi autorización a que estos datos se utilicen con fines científicos sin revelar mi identidad ni la de mis familiares, así como se me ha explicado que en esta investigación tengo el derecho a no participar en la misma, así como a salir del mismo en el momento que estime pertinente, con garantías de recibir una atención médica adecuada.

Firma del sujeto: _____

(Nombre y firma)

Firma de un testigo: _____

(Nombre y firma)

ANEXO 3

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL FAMILIAR

CODIGO_____

Yo _____

Grado de parentesco_____ del paciente _____

Por este medio hago constar que se me ha explicado que se realiza una investigación sobre la presencia de afecciones mentales en mí y en mi familia, por lo que es necesario realizarme unas entrevistas por varios especialistas, así como contactar con otros miembros de mi familia.

También se me ha explicado que este proyecto es parte de una investigación científica para incrementar el conocimiento en el área de la salud mental y la genética medica, y no habrá ningún beneficio médico o material directo por mi participación.

Doy mi consentimiento para que se me realice una extracción de sangre de 10 mililitros, necesaria para la obtención de mi ADN, el cual será utilizado en la búsqueda de genes relacionados con la enfermedad mental. En caso ser necesario estoy de acuerdo conque se me realice una segunda extracción con iguales características.

Doy mi autorización a que estos datos se utilicen con fines científicos sin revelar mi identidad ni la de mis familiares, así como se me ha explicado que en esta investigación tengo el derecho a no participar en la misma, así como a salir del mismo en el momento que estime pertinente, con garantías de recibir una atención médica adecuada.

Firma del sujeto: _____

(Nombre y firma)

Firma de un testigo: _____

(Nombre y firma)

ANEXO 4. Tabla 2.

Tabla 2. Valores de amplitud (μV) y latencia (ms) de los PREs obtenidos en respuesta al estímulo frecuente en posiciones Fz, Cz, Pz y el promedio para las 19 derivaciones (media \pm desviación estándar).

Variables de los PREs	Controles	Familiares	Probandos
<u>Amplitud N100 (μV)</u>			
Fz	-3.93 ± 2.26	-3.10 ± 4.21	-2.94 ± 1.65
Cz	-4.89 ± 2.27	-4.36 ± 2.06	-3.22 ± 1.87
Pz	-4.21 ± 1.91	-2.83 ± 1.75	-2.37 ± 1.16
Promedio (19 derivaciones)	-2.84 ± 1.19	-2.64 ± 1.08	-1.93 ± 0.81
<u>Latencia N100 (ms)</u>			
Fz	98.5 ± 8.9	102.4 ± 13.8	98.5 ± 8.9
Cz	101.2 ± 8.9	103.7 ± 11.9	101.2 ± 8.9
Pz	98.9 ± 9.4	104.00 ± 11.8	98.9 ± 9.4
<u>Amplitud P200 (μV)</u>			
Fz	4.38 ± 2.68	4.10 ± 4.38	3.20 ± 2.28
Cz	6.82 ± 2.38	6.26 ± 2.39	4.65 ± 2.37
Pz	6.02 ± 2.10	5.33 ± 1.53	3.74 ± 1.88
Promedio (19 derivaciones)	3.74 ± 1.37	3.96 ± 1.30	2.58 ± 1.02
<u>Latencia P200 (ms)</u>			
Fz	182.8 ± 25.9	188.0 ± 35.4	193.4 ± 33.4
Cz	183.3 ± 21.4	192.0 ± 31.9	186.3 ± 24.0

Pz	181.6 ± 19.6	190.2 ± 30.7	259.5 ± 27.9
----	------------------	------------------	------------------

ANEXO 5. Tabla 3.

Tabla 3. Valores de amplitud (μV) y latencia (ms) de los PREs obtenidos en respuesta al estímulo infrecuente en posiciones Fz, Cz, Pz y el promedio para las 19 derivaciones (media \pm desviación estándar).

Variables de los PREs	Controles	Familiares	Probandos
<u>Amplitud N100 (μV)</u>			
Fz	-4.79 ± 2.37	-4.48 ± 3.56	-4.40 ± 2.91
Cz	-5.56 ± 2.83	-4.76 ± 1.99	-4.10 ± 2.92
Pz	-4.87 ± 2.69	-3.35 ± 1.64	-3.07 ± 2.38
Promedio (19 derivaciones)	-3.50 ± 1.31	-3.18 ± 1.23	-2.70 ± 1.10
<u>Latencia N100 (ms)</u>			
Fz	99.6 ± 8.2	106.5 ± 12.7	106.5 ± 9.5
Cz	100.0 ± 8.0	104.8 ± 14.1	105.2 ± 9.6
Pz	100.4 ± 7.9	104.9 ± 16.9	106.7 ± 10.6
<u>Amplitud P200 (μV)</u>			
Fz	5.85 ± 4.61	4.33 ± 4.61	2.49 ± 3.47
Cz	6.63 ± 4.37	6.00 ± 4.37	3.15 ± 2.30
Pz	6.74 ± 4.42	5.69 ± 4.42	2.74 ± 2.31
Promedio (19 derivaciones)	4.85 ± 1.26	4.74 ± 0.36	2.57 ± 0.78
<u>Latencia P200 (ms)</u>			
Fz	170.8 ± 12.9	178.1 ± 22.1	176.6 ± 13.6
Cz	167.0 ± 12.8	173.8 ± 19.1	173.7 ± 9.5
Pz	165.8 ± 13.6	175.0 ± 21.9	176.2 ± 14.1

Amplitud N200 (μV)

Fz	- 2.80 ± 1.87	- 2.17 ± 2.36	- 1.67 ± 2.53
Cz	- 3.35 ± 2.34	- 1.77 ± 1.09	- 1.14 ± 1.50
Pz	- 3.68 ± 2.63	- 1.03 ± 2.84	- 0.93 ± 1.31
Promedio (19 derivaciones)	- 2.79 ± 0.65	- 1.81 ± 0.70	- 1.49 ± 1.02

Latencia N200 (ms)

Fz	225.2 ± 20.9	241.8 ± 26.8	230.0 ± 26.0
Cz	216.5 ± 18.8	236.2 ± 23.4	231.3 ± 20.1
Pz	213.8 ± 18.3	230.2 ± 23.3	233.7 ± 21.9

Amplitud P300 (μV)

Fz	8.04 ± 4.15	7.70 ± 5.12	5.76 ± 3.60
Cz	11.51 ± 3.73	8.51 ± 2.49	7.51 ± 3.49
Pz	11.91 ± 3.32	10.01 ± 3.96	7.91 ± 3.93
Promedio (19 derivaciones)	8.25 ± 3.63	7.87 ± 2.08	5.67 ± 1.65

Latencia P300 (ms)

Fz	316.6 ± 25.3	335.4 ± 39.8	345.2 ± 37.6
Cz	310.9 ± 27.2	334.6 ± 41.2	342.5 ± 37.9
Pz	309.6 ± 25.2	336.1 ± 38.1	343.4 ± 39.2

ANEXO 6. Tabla 4.

Tabla 4. Valores de amplitud (μV) y latencia (ms) del Potencial diferencia (PREs en respuesta al estímulo infrecuente - PREs obtenidos al frecuente) en posiciones Fz, Cz, Pz y el promedio para las 19 derivaciones (media \pm desviación estándar).

Variables de los PREs	Controles	Familiares	Probandos
<u>Amplitud media N2a (μV)</u>			
Fz	- 2.31 \pm 2.26	- 1.47 \pm 0.96	- 1.65 \pm 1.94
Cz	- 1.76 \pm 1.35	- 1.16 \pm 0.78	- 1.53 \pm 1.75
Pz	- 1.59 \pm 1.11	- 0.97 \pm 0.75	- 1.42 \pm 1.97
Promedio (19 derivaciones)	- 1.44 \pm 0.40	- 0.98 \pm 0.27	- 1.51 \pm 0.54
<u>Latencia N2a (ms)</u>			
Fz	111.6 \pm 20.5	123.0 \pm 33.1	132.13 \pm 24.4
Cz	109.3 \pm 25.9	121.7 \pm 38.0	135.9 \pm 27.9
Pz	114.3 \pm 25.7	128.3 \pm 43.5	140.2 \pm 26.8
<u>Amplitud media N2b (μV)</u>			
Fz	- 1.96 \pm 1.41	- 1.82 \pm 1.57	- 1.19 \pm 1.58
Cz	- 2.15 \pm 1.61	- 1.95 \pm 1.45	- 1.72 \pm 1.34
Pz	- 2.07 \pm 1.61	- 1.76 \pm 1.57	- 1.46 \pm 0.93
Promedio (19 derivaciones)	- 1.42 \pm 0.30	- 1.46 \pm 0.36	- 1.47 \pm 0.43
<u>Latencia N2b (ms)</u>			
Fz	213.3 \pm 22.2	226.3 \pm 43.4	229.4 \pm 27.9
Cz	211.8 \pm 18.4	224.0 \pm 30.0	225.2 \pm 25.5
Pz	209.6 \pm 20.3	221.6 \pm 30.1	222.7 \pm 28.5

ANEXO 7. Tabla 8.

Tabla 8. Medias de los tiempos de reacción en ms (A) y proporciones de errores (B) para cada una de las condiciones de la señal, tipo de contexto y grupos estudiados (desviaciones estándar mostradas entre paréntesis).

Tipo de señal	Tipo de contexto utilizado								
	Esquizofrénicos			Familiares			Controles		
	Neutral	Congruente	Incongruente	Neutral	Congruente	Incongruente	Neutral	Congruente	Incongruente
A. Tiempo de respuesta.									
No señal	917.7 (249.7)	1002.3 (261.6)	1019.7 (241.5)	804.9 (181.4)	897.1 (221.6)	1024.9 (227.1)	688.9 (152.6)	741.5 (168.9)	863.1 (197.5)
Señal central	931.4 (242.4)	966.3 (243.5)	1011.6 (242.5)	815.3 (200.5)	899.8 (220.4)	986.0 (218.5)	699.6 (130.9)	743.6 (161.9)	834.2 (195.4)
Señal doble	896.3 (215.4)	972.1 (279.7)	1062.5 (238.0)	819.0 (185.5)	886.2 (237.5)	1011.8 (205.1)	711.0 (133.3)	718.3 (172.2)	848.2(184.4)
Señal espacial	874.9 (233.6)	940.6 (257.1)	1053.7 (296.9)	791.9 (174.3)	871.9 (212.7)	966.2 (230.1)	672.1 (123.2)	682.6 (157.9)	788.5 (169.8)
B. Por ciento de errores.									
No señal	0.75	0.49 (0.86)	1.93 (3.20)	0.58	0.72 (0.88)	0.84 (1.55)	0.31	0.41 (0.15)	1.13 (0.16)

	(1.73)			(1.28)			(0.73)		
Señal	1.02	1.20 (2.62)	1.92 (3.24)	0.17	0.28 (0.68)	0.61 (1.84)	0.52	0.20 (0.56)	0.52 (1.28)
central	(2.09)			(0.47)			(0.59)		
Señal	0.78	0.17 (0.50)	2.28 (3.35)	0.57	0.11 (0.30)	1.57 (1.03)	0.10	0.20 (0.48)	0.67 (0.14)
doble	(2.56)			(0.90)			(0.28)		
Señal	1.42	0.58 (0.99)	1.30 (2.89)	0.40	0.16 (0.64)	0.53 (1.64)	0.05	0.15 (0.33)	0.44 (1.18)
espacial	(2.80)			(0.65)			(0.20)		
